



भारत का राजपत्र The Gazette of India

असाधारण

EXTRAORDINARY

भाग II —खण्ड 3—उप-खण्ड (i)

PART II—Section 3—Sub-section (i)

प्राधिकार से प्रकाशित

PUBLISHED BY AUTHORITY

सं. 711]

नई दिल्ली, शुक्रवार, अक्टूबर 5, 2018/आश्विन 13, 1940

No. 711]

NEW DELHI, FRIDAY, OCTOBER 5, 2018/ASVINA 13, 1940

स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय

(स्वास्थ्य और परिवार कल्याण विभाग)

अधिसूचना

नई दिल्ली, 5 अक्टूबर, 2018

सा.का.नि. 999(अ).— औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 का और संशोधन करने के लिए कतिपय नियमों के निम्नलिखित प्रारूप, जिसे केंद्र सरकार औषध तकनीकी सलाहकार बोर्ड के परामर्श से औषधि और प्रसाधन सामग्री अधिनियम, 1940 (23 के 1940) की धारा 12 और धारा 33 द्वारा प्रदत्त शक्तियों का प्रयोग करते हुए, इसके द्वारा प्रभावित होने की संभावना वाले सभी व्यक्तियों की जानकारी के लिए प्रकाशित किया जाता है और एतद्वारा सूचना दी जाती है कि उक्त प्रारूप नियमों पर उस तारीख से तीस दिनों की अवधि समाप्त होने पर या उसके बाद विचार किया जाएगा जिस तारीख को इन प्रारूप नियमों वाले भारत के राजपत्र की प्रतियां जनता को उपलब्ध कराई जाएगी।

केंद्र सरकार द्वारा उपर्युक्त निर्दिष्ट अवधि के भीतर किसी भी व्यक्ति से प्राप्त होने वाली आपत्तियों और सुझावों पर विचार किया जाएगा।

आपत्तियां और सुझाव, यदि कोई हों, तो अवर सचिव, (औषधि), स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय, भारत सरकार, कमरा सं. 414ए, डी विंग, निर्माण भवन, नई दिल्ली - 110011 को अग्रेषित किया जाए अथवा drugsdiv-mohfw@gov.in पर ई-मेल किया जाए।

प्रारूप नियम

- (1) इन नियमों को औषधि और प्रसाधन सामग्री (..... संशोधन) नियम, 2018 कहा जाएगा।
- (2) ये सरकारी राजपत्र में अंतिम अधिसूचना में विनिर्दिष्ट तारीख से लागू होंगे।
- (3) उप-नियम (2) में कुछ भी निहित होने के बावजूद, ये नियम उन विनिर्माताओं पर 31 अक्टूबर, 2020 से पहले लागू नहीं होंगे, जिन्हें वर्तमान में औषधि विनिर्माण का लाइसेंस प्रदान किया गया है।

1. औषधि एवं प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 (जिसे इसमें इसके पश्चात् उक्त नियम कहा गया है)- (1) नियम 74 में, खंड (ण) में, “अच्छी विनिर्माण पद्धतियां” शब्दों को “अच्छी विनिर्माण पद्धतियां और फार्मास्यूटिकल उत्पादों के लिए परिसर, संयंत्र और उपकरणों की अपेक्षा” शब्दों से प्रतिस्थापित किया जाएगा;
2. उक्त नियम में, नियम 76 में, उप-नियम (8) में, “अच्छी विनिर्माण पद्धतियां” शब्दों को “अच्छी विनिर्माण पद्धतियां और फार्मास्यूटिकल उत्पादों के लिए परिसर, संयंत्र और उपकरणों की अपेक्षा” शब्दों से प्रतिस्थापित किया जाएगा;
3. उक्त नियम में, नियम 78 में, खंड (त) में, “अच्छी विनिर्माण पद्धतियां” शब्दों को “अच्छी विनिर्माण पद्धतियां और फार्मास्यूटिकल उत्पादों के लिए परिसर, संयंत्र और उपकरणों की अपेक्षा” शब्दों से प्रतिस्थापित किया जाएगा;
4. उक्त नियम में अनुसूची ड के लिए निम्नलिखित अनुसूची को प्रतिस्थापित किया जाएगा, नामतः:-

“अनुसूची ड

[नियम 71, 74, 76 एवं 78 देखें]

“अच्छी विनिर्माण पद्धतियां और फार्मास्यूटिकल उत्पादों के लिए परिसर, संयंत्र और उपकरणों की अपेक्षा”

नोट: सूचीबद्ध उद्देश्यों को प्राप्त करने के लिए प्रत्येक लाइसेंसधारी उपयुक्त पद्धति प्रणाली और प्रक्रियाओं का विकास करेगा जिन्हें निरीक्षण और संदर्भ के लिए प्रलेखित किया जाएगा और रखा जाएगा; विनिर्माण परिसर का उपयोग विशेष रूप से दवाओं के उत्पादन के लिए किया जाएगा और इसमें कोई अन्य विनिर्माण कार्यकलाप नहीं किया जाएगा।

भाग-I

फार्मास्यूटिकल उत्पादों के लिए अच्छी विनिर्माण पद्धतियां

मुख्य सिद्धांत

1. फार्मास्यूटिकल गुणवत्ता प्रणाली (पीक्यूएस)

- 1.1 निर्माता को यह सुनिश्चित करने के लिए फार्मास्यूटिकल उत्पादों की गुणवत्ता की जिम्मेदारी लेनी चाहिए कि उत्पाद अपने अभिष्ट उपयोग के लिए उपयुक्त हैं, लाइसेंस की आवश्यकताओं का अनुपालन करते हैं, और अपर्याप्त सुरक्षा, गुणवत्ता या प्रभावकारिता के कारण रोगियों को जोखिम में नहीं डालते हैं। इस गुणवत्ता के उद्देश्य की प्राप्ति वरिष्ठ प्रबंधन की जिम्मेदारी है और इसमें अलग-अलग विभागों के कर्मचारियों और कंपनी के अंदर सभी स्तरों पर, कंपनी के आपूर्तिकर्ताओं और वितरकों की भागीदारी और प्रतिबद्धता की आवश्यकता होती है। इस गुणवत्ता के उद्देश्य को विश्वसनीय रूप से प्राप्त करने के लिए अच्छी विनिर्माण पद्धतियों (जीएमपी) और गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन (क्यूआरएम) को शामिल करने वाली एक व्यापक रूप से डिजाइन की गई और सही ढंग से लागू फार्मास्यूटिकल गुणवत्ता प्रणाली होनी चाहिए।
- 1.2 वरिष्ठ प्रबंधन को यह सुनिश्चित करने की सर्वोच्च जिम्मेदारी है कि एक प्रभावी फार्मास्यूटिकल गुणवत्ता प्रणाली विद्यमान है, पर्याप्त रूप से संसाधन संपन्न है और भूमिका, जिम्मेदारियां तथा प्राधिकारों को पूरे संगठन में परिभाषित, सूचित और कार्यान्वित किया गया है। वरिष्ठ प्रबंधन के नेतृत्व और फार्मास्यूटिकल गुणवत्ता प्रणाली में सक्रिय भागीदारी आवश्यक है। यह नेतृत्व फार्मास्यूटिकल गुणवत्ता प्रणाली के संगठन के भीतर सभी स्तरों और स्थलों पर कर्मचारियों का सहयोग और प्रतिबद्धता सुनिश्चित करेगा।
- 1.3 गुणवत्ता प्रबंधन जिसमें किसी उत्पाद की गुणवत्ता को व्यक्तिगत या सामूहिक रूप से प्रभावित करने वाले सभी मामलों को शामिल करने वाली एक विस्तृत अवधारणा है। यह फार्मास्यूटिकल उत्पाद अपने अभिष्ट उपयोग के लिए अपेक्षित गुणवत्ता को पूरा करते हैं, सुनिश्चित करने के उद्देश्य से की गई एक संपूर्ण व्यवस्था है। अतः गुणवत्ता प्रबंधन में अच्छी विनिर्माण पद्धतियां और अन्य कारक शामिल हैं तथा इस भाग के कार्यक्षेत्र के बाहर जैसे कि विनिर्माण उत्पाद डिजाइन और विकास भी शामिल हैं।
- 1.4 अच्छी विनिर्माण पद्धतियां नैदानिक औषधीय उत्पादों के प्रौद्योगिकी हस्तांतरण, अच्छी विनिर्माण प्रथाएं, अनुसंधान आधारित चिकित्सा उत्पादों के विनिर्माण, प्रौद्योगिकी हस्तांतरण, और वाणिज्यिक विनिर्माण के

जीवन चक्र से लेकर उत्पाद के बंद होने तक लागू होती हैं। उत्पाद गुणवत्ता प्रणाली को औषध विकास के जीवन चक्र चरण तक बढ़ाया जा सकता है तथा यह अन्वेषण और निरंतर सुधार की सुविधा प्रदान करेगी और औषध विकास और विनिर्माण गतिविधियों के बीच संबंध को सुदृढ़ करेगी। उत्पाद गुणवत्ता प्रणाली के सभी हिस्सों को पर्याप्त रूप से संसाधित करके रखा जाएगा जिसमें पर्याप्त सक्षम कर्मचारी, उपयुक्त परिसर, उपकरण और सुविधाएं उपलब्ध कराना शामिल होगा।

1.5 फार्मास्यूटिकल विनिर्माण के लिए उपयुक्त उत्पाद गुणवत्ता प्रणाली यह सुनिश्चित करेगी कि:

- (क) उत्पाद को एक प्रणाली का डिजाइन करके, योग्यता, नियोजन कार्यान्वयन रखरखाव और लगातार सुधार करके बनाया जाता है जिससे उचित गुणवत्ता वाले उत्पादों के साथ उत्पादों की निरंतर प्रदानगी संभव हो पाती है;
- (ख) उत्पाद और प्रसंस्करण का प्रबंधन उत्पाद उपयोगिता के सभी चरणों में किया जाता है।
- (ग) फार्मास्यूटिकल उत्पादों को इस तरह से डिजाइन और विकसित किया जाता है जिससे इनमें बेहतर विनिर्माण पद्धतियों और अन्य जीएक्सपी जैसी बेहतर प्रयोगशाला पद्धतियों और अच्छी नैदानिक पद्धतियों की आवश्यकताओं को ध्यान में रखा जा सके;
- (घ) उत्पादन और गुणवत्ता नियंत्रण संचालन स्पष्ट रूप से एक लिखित रूप में निर्दिष्ट किया जाएगा और बेहतर विनिर्माण पद्धतियों की आवश्यकताओं को अपनाया जाएगा।
- (ङ) कार्य विवरण में प्रबंधकीय जिम्मेदारियों को स्पष्ट रूप से निर्दिष्ट किया गया है;
- (च) सही शुरूआत और पैकेजिंग सामग्री के निर्माण आपूर्ति और उपयोग; आपूर्तिकर्ताओं के चयन और निगरानी तथा यह सत्यापित करने के लिए कि प्रत्येक डिलीवरी अनुमोदित आपूर्ति श्रृंखला से सही सामग्री डिलीवर की गई है, संबंधी व्यवस्थाएं की जाती हैं।
- (छ) प्रारंभिक सामग्री, मध्यवर्ती उत्पादों और थोक, उत्पादों और अन्य आंतरिक प्रोसेसिंग नियंत्रण, अंशांकन और सत्यापन संबंधी सभी आवश्यक संचालन किए जाते हैं;
- (ज) तैयार उत्पाद की निर्धारित प्रक्रियाओं के अनुसार सही तरीके से प्रसंस्करण और जांच की जाती है;
- (झ) औषध उत्पादों की तब तक बिक्री अथवा आपूर्ति नहीं की जाती है जब तक अधिकृत व्यक्तियों द्वारा यह प्रमाणित नहीं कर दिया जाता कि प्रत्येक उत्पादन को लाइसेंस और अन्य लागू नियमों के अनुसार उत्पादन, नियंत्रण और दवा उत्पादों की रिलीज के अनुसार नियंत्रित किया गया है।
- (ञ) आउटसोर्स की गई गतिविधियों का प्रबंधन सुनिश्चित करने के लिए प्रक्रियाएं विद्यमान हैं;
- (ट) फार्मास्यूटिकल उत्पादों को संग्रहीत, वितरित और बाद में इस प्रकार से संभालने के लिए कि उनकी पूरी गुणवत्ता उनके शेल्फ उपयोगिता अवधि के दौरान गुणवत्ता को बरकरार रखा जा सके, यह सुनिश्चित करने हेतु, जहां तक संभव हो, संतोषजनक व्यवस्था मौजूद है।
- (ठ) नियमित रूप से उत्पाद गुणवत्ता प्रणाली की प्रभावशीलता और प्रयोज्यता का मूल्यांकन करने के लिए स्व-निरीक्षण या गुणवत्ता लेखा परीक्षा की प्रक्रिया विद्यमान है।
- (ड) उत्पाद और प्रक्रियाओं की निगरानी की जाती है और भविष्य में होने वाले संभावित अपवर्तन से बचने के लिए निवारक कार्रवाई करने की दृष्टि से अपवर्तनों की जांच के अनुसार बैच जारी करते समय परिणामों को ध्यान में रखा जाता है।
- (ढ) योजनाबद्ध परिवर्तनों के संभावित मूल्यांकन और अनुमोदन के लिए व्यवस्था की गई है तथा कार्यान्वयन के लिए उनका पूर्व अनुमोदन विनियामक अधिसूचना और अनुमोदन, जहां आवश्यक हो, को ध्यान में रखकर किया जाता है। किसी भी परिवर्तन को लागू करने के बाद, यह पुष्टि करने के लिए मूल्यांकन किया जाता है कि गुणवत्ता के उद्देश्यों को प्राप्त कर लिया गया था और उत्पाद की गुणवत्ता पर कोई अनपेक्षित प्रतिकूल प्रभाव नहीं पड़ा है;

- (ण) प्रक्रिया की संगतता की पुष्टि करने और सुधार की आवश्यकता अभिज्ञात करने के उद्देश्य से फार्मास्यूटिकल उत्पादों की गुणवत्ता की नियमित समीक्षा की जाती है;
- (त) प्रक्रिया प्रदर्शन और उत्पाद की गुणवत्ता के लिए प्रभावी निगरानी और नियंत्रण प्रणाली का विकास और उपयोग करके नियंत्रण की स्थिति स्थापित की जाती है और बनाए रखी जाती है;
- (थ) प्रक्रिया के वर्तमान स्तर और उत्पाद ज्ञान के लिए उचित गुणवत्ता सुधार के कार्यान्वयन के माध्यम से निरंतर सुधार को सुकर बनाया गया है;
- (द) गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन के लिए एक प्रणाली विद्यमान है;
- (ध) अपवर्तनों, क्षतिग्रस्त उत्पाद दोषों और अन्य समस्याओं की सूचना दी जाती है, जांच की जाती है तथा जांच और दर्ज की गई रिकार्ड रखा जाता है। ऐसी जांच के दौरान मूल कारण विश्लेषण का उचित स्तर प्रयुक्त होता है। सबसे अधिक संभावित मूल समस्या के कारणों की पहचान की जाएगी और उचित सुधारात्मक और निवारक कार्रवाइयां अभिज्ञात तथा कार्यान्वित की जाएंगी। सुधारात्मक और निवारक कार्रवाइयों की प्रभाविकता की निगरानी की जाएगी।
- 1.6** उत्पादों, प्रक्रियाओं और सिस्टम के निरंतर सुधार के अवसरों की पहचान करने के लिए उत्पाद गुणवत्ता प्रणाली के संचालन के वरिष्ठ प्रबंधन की भागीदारी के साथ आवधिक प्रबंधन समीक्षा की जाएगी। जब तक अन्यथा उचित न हो, ऐसी समीक्षा वर्ष में कम से कम एक बार आयोजित की जाएगी।
- 1.7** उत्पाद गुणवत्ता प्रणाली को परिभाषित और प्रलेखित किया जाएगा। एक गुणवत्ता पुस्तिका या समकक्ष दस्तावेज स्थापित किया जाएगा और इसमें प्रबंधन उत्तरदायित्वों सहित गुणवत्ता प्रबंधन प्रणाली का विवरण होगा।

2. गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन

- 2.1** गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन औषधीय उत्पाद की गुणवत्ता मूल्यांकन नियंत्रण, संप्रेषण और जोखिम की समीक्षा के लिए एक व्यवस्थित प्रक्रिया है। यह प्रक्रिया पहले और बाद में दोनों तरह से की जा सकती है।

2.2 गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन सुनिश्चित करेगा कि:

- गुणवत्ता के जोखिम का मूल्यांकन वैज्ञानिक ज्ञान, प्रक्रिया के साथ अनुभव के आधार पर किया जाता है यह रोगी की सुरक्षा के साथ संबद्ध है;
- गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन प्रक्रिया के प्रयास, औपचारिकता और दस्तावेजीकरण का स्तर जोखिम के स्तर के अनुरूप है।

2.3 उत्पाद गुणवत्ता समीक्षा

- 2.3.1** केवल निर्यात के लिए उत्पादों सहित सभी फार्मास्यूटिकल उत्पादों की नियमित आवधिक या आवर्ती गुणवत्ता समीक्षा, मौजूदा प्रक्रिया की संगतता की पुष्टि करने के उद्देश्य से और किसी भी रूझान को दर्शाने के लिए प्रारंभिक सामग्री और तैयार उत्पाद दोनों के लिए वर्तमान विनिर्देशों की उपयुक्तता के उद्देश्य और उत्पाद तथा प्रक्रिया में सुधार की पहचान करने के लिए आयोजित की जाएगी।
- 2.3.2** ऐसी समीक्षा सामान्य रूप से पिछली समीक्षाओं को ध्यान में रखते हुए वार्षिक रूप से आयोजित की जाती है और प्रलेखित की जाती है और इसमें कम से कम निम्नलिखित शामिल होना चाहिए:
- क) उत्पाद के लिए उपयोग की जाने वाली विशेष रूप से नए स्रोतों से प्राप्त सामग्री और पैकेजिंग सामग्री की समीक्षा और विशेष रूप से सक्रिय पदार्थों की आपूर्ति श्रृंखला का पता लगाने की समीक्षा।
 - ख) महत्वपूर्ण इन-प्रोसेस नियंत्रणों और तैयार उत्पाद परिणाम की समीक्षा;
 - ग) सभी बैचों की समीक्षा जो स्थापित विनिर्देश और उनकी जांच को पूरा करने में असफल रही हो;

- घ) सभी महत्वपूर्ण अपवर्तनों या अनुपालन न करने की समीक्षा, संबंधित जांच और की गई परिणामी सुधारात्मक और निवारक कार्रवाइयों की प्रभाविकता;
- ङ) प्रक्रियाओं या विश्लेषणात्मक तरीकों से किए गए सभी परिवर्तनों की समीक्षा;
- च) प्रस्तुत, प्रदत्त या अस्वीकृत डोजियर-भिन्नताओं की समीक्षा करना;
- छ) स्थिरता निगरानी कार्यक्रम और किसी भी प्रतिकूल रूझान के परिणामों की समीक्षा;
- ज) सभी गुणवत्ता संबंधी विवरणियों, शिकायतों और अनुस्मारकों और तत्कालीन जांच की समीक्षा;
- झ) उत्पाद प्रक्रियाओं या उपकरणों पर किसी अन्य पिछड़े सुधारात्मक कार्यों की पर्याप्तता की समीक्षा;
- ञ) नए डोजियरों और डोजियरों में भिन्नता के लिए विपणन पश्चात प्रतिबद्धताएं;
- ट) प्रासंगिक उपकरणों और उपयोगिताओं, जैसेकि हीटिंग, वेंटिलेशन और एयर कंडीशनिंग, जल या संपीड़ित गैसों, की पात्रता स्थिति और ऐसे उपकरणों और उपयोगिताओं के आउटपुट की निगरानी के परिणामों की समीक्षा;
- ठ) यह सुनिश्चित करने के लिए तकनीकी समझौते की समीक्षा कि उन्हें अद्यतन किया गया है।

2.3.3 विनिर्माता समीक्षा के परिणामों का मूल्यांकन करेगा और उत्पाद गुणवत्ता प्रणाली के तहत मूल्यांकन किया जाएगा कि सुधारात्मक और निवारक कार्रवाई या कोई पुनर्मूल्यांकन किया जाए या नहीं। दस्तावेजी प्रक्रियाओं के अनुसार सुधारात्मक और निवारक कार्य समय पर और प्रभावी तरीके से पूरे किए जाएंगे। चल रहे प्रबंधन और इन कार्यों की समीक्षा के लिए पद्धतियां विद्यमान होंगी। इन प्रक्रियाओं की प्रभावशीलता स्व-निरीक्षण के दौरान सत्यापित की जाएगी। गुणवत्ता की समीक्षा की उत्पाद की किस्म जैसे कि ठोस खुराक रूप, तरल खुराक रूप, विसंक्रमित उत्पाद जहां वैज्ञानिक रूप से उचित हो, द्वारा समूहीकृत किया जा सकता है। विभिन्न पक्षकारों के बीच एक तकनीकी समझौता होगा जो गुणवत्ता की समीक्षा प्रस्तुत करते समय उनके संबंधित दायित्वों को परिभाषित करेगा। अंतिम बैच प्रमाणीकरण के लिए जिम्मेदार प्राधिकृत व्यक्ति यह सुनिश्चित करेगा कि गुणवत्ता की समीक्षा समय-समय पर की जाती है और यह सही है।

3. फार्मास्यूटिकल उत्पादों के लिए अच्छी विनिर्माण पद्धतियां (जीएमपी)

3.1 अच्छी विनिर्माण पद्धतियां गुणवत्ता प्रबंधन का वह भाग है जो यह सुनिश्चित करती हैं कि उत्पादों का उनके अभिष्ट उपयोग के लिए उपयुक्त गुणवत्ता मानकों के अनुसार लगातार उत्पादन और नियंत्रण किया है और जैसा कि लाइसेंस नैदानिक परीक्षण अनुमति या उत्पाद विनिर्देश के अनुसार अपेक्षित है। बेहतर विनिर्माण पद्धतियां उत्पादन और गुणवत्ता नियंत्रण दोनों से संबद्ध हैं। बेहतर विनिर्माण पद्धतियों का लक्ष्य मुख्य रूप से उत्पादों की गुणवत्ता, सुरक्षा और प्रभावकारिता सुनिश्चित करने के लिए फार्मास्यूटिकल निर्माण में अंतर्निहित जोखिमों को प्रबंधित और कम करना है। बेहतर विनिर्माण पद्धतियों के अंतर्गत निम्नलिखित शामिल हैं:-

- क) सभी विनिर्माण प्रक्रियाओं को स्पष्ट रूप से परिभाषित किया जाता है, वैज्ञानिक ज्ञान और अनुभव के आलोक में संबंधित जोखिमों के लिए व्यवस्थित रूप से समीक्षा की जाती है, और यह दर्शाया जाता है कि वे उनके विनिर्देशों का अनुपालन करने वाली आवश्यक गुणवत्ता के फार्मास्यूटिकल उत्पादों का लगातार निर्माण करने में सक्षम हैं।
- ख) पात्रता और सत्यापन किया जाता है;
- ग) सभी आवश्यक संसाधन प्रदान किए जाते हैं, जिनमें निम्नलिखित शामिल हैं-
 - (i) पर्याप्त और उपयुक्त रूप से अर्हक और प्रशिक्षित कार्मिक
 - (ii) पर्याप्त परिसार और स्थान,

- (iii) उपयुक्त उपकरण और सेवाएं
 - (iv) उचित सामग्री, कंटेनर और लेबल,
 - (v) अनुमोदित प्रक्रियाएं और निर्देश,
 - (vi) उपयुक्त भंडारण और परिवहन,
 - (vii) प्रक्रिया नियंत्रण में पर्याप्त कार्मिक, प्रयोगशालाएं और उपकरण,
 - (viii) उत्पाद विकास, विनिर्माण और गुणवत्ता नियंत्रण परीक्षण जैसे कि स्वास्थ्य एवं परिवार कल्याण मंत्रालय, भारत सरकार द्वारा अधिकारिक तौर पर जारी औषध एवं प्रसाधन सामग्री अधिनियम, 1940 औषध एवं प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 भारतीय फार्माकोपिया (वर्तमान संस्करण) और अन्य प्रासंगिक पुस्तकों और मार्गदर्शन से संबंधित आवश्यकताओं के अनुपालन को सुनिश्चित करने के लिए आवश्यक पुस्तकें दस्तावेज।
- घ) विशेष रूप से प्रदान की गई सुविधाओं पर लागू होने वाले विनिर्देश और प्रक्रियाएं साफ और स्पष्ट भाषा में लिखी गई हैं।
- ङ) प्रक्रियाओं को सही तरीके से किया जाता है और कार्मिकों को ऐसा करने के लिए प्रशिक्षित किया जाता है;
- च) विनिर्माण के दौरान रिकॉर्ड (मैन्युअल रूप से और/या रिकॉर्डिंग उपकरणों द्वारा) रखे जाते हैं ताकि यह प्रदर्शित किया जा सके कि परिभाषित प्रक्रियाओं और विनिर्देशों के अनुसार आवश्यक सभी चरण वास्तव में पूरे किए गए हैं और उत्पाद की मात्रा और गुणवत्ता यथापेक्षित है। किसी भी महत्वपूर्ण अपवर्तन के मूल कारण को निर्धारित करने के उद्देश्य से उसे पूरी तरह से दर्ज किया जाता है और जांच की जाती है तथा उचित सुधारात्मक और निवारक कार्रवाई कार्यान्वित की जाती है;
- छ) विनिर्माण और वितरण को कवर करने वाले रिकॉर्ड, जो किसी बैच का पूरा इतिहास ढूंढने में सक्षम होते हैं, को एक व्यापक और सुलभ रूप में रखा जाता है;
- ज) उत्पादों का उचित भंडारण और वितरण जिससे उनकी गुणवत्ता संबंधी कोई भी खतरा न्यूनतम हो जाता है;
- झ) बिक्री या आपूर्ति से उत्पाद के किसी भी बैच की जानकारी प्राप्त करने के लिए एक प्रणाली उपलब्ध है;
- ञ) विपणन उत्पादों के बारे में शिकायतों की जांच की जाती है, गुणवत्ता दोषों के कारणों की जांच की जाती है और पुनरावृत्ति को रोकने के लिए दोषपूर्ण उत्पादों के संबंध में उचित उपाय किए जाते हैं।

4. सफाई व्यवस्था

- 4.1 दवाओं के निर्माण के हर पहलू में उच्च स्तर की साफ-सफाई और स्वच्छता रखी जाती है। साफ-सफाई और स्वच्छता के दायरे में कार्मिक, परिसर, उपकरण और उपस्कर, उत्पादन सामग्री और कंटेनर, सफाई और कीटाणुशोधन के लिए उत्पाद शामिल हैं, और वह कुछ भी जो उत्पाद के प्रदूषण का स्रोत बन सकता है। संदूषण के संभावित स्रोत के साफ-सफाई और स्वच्छता के एक एकीकृत व्यापक कार्यक्रम के माध्यम से समाप्त किया जाएगा।

5. पात्रता और सत्यापन

- 5.1 जीएमपी के अनुसार, प्रत्येक फार्मास्यूटिकल कंपनी यह पता लगाएगी कि उनके विशेष संचालन के महत्वपूर्ण पहलुओं को नियंत्रित किया जाता है ताकि यह सिद्ध हो सके कि कौनसा पात्रता और सत्यापन कार्य अपेक्षित है।
- 5.2 किसी भी कंपनी के पात्रता और वैधता कार्यक्रम की प्रमुख बातें स्पष्ट रूप से परिभाषित और वैधता मास्टर प्लान में प्रलेखित की जाएंगी।
- 5.3 पात्रता और वैधता निम्नलिखित दस्तावेजी साक्ष्य निर्धारित और प्रदान करेगा कि;

- क) परिसर, सहायक उपयोगिताओं, उपकरण और प्रक्रियाओं को बेहतर विनिर्माण पद्धतियों (डिजाइन पात्रता या डीक्यू) संबंधी आवश्यकताओं के अनुसार डिजाइन किया गया है।
- ख) परिसर, सहायक उपयोगिताओं और उपकरणों को उनके डिजाइन विनिर्देशों (संस्थापन पात्रता या आईक्यू) के अनुपालन में बनाया और संस्थापित किया गया है।
- ग) परिसर, सहायक उपयोगिताओं और उपकरणों उनके डिजाइन विनिर्देशों (परिचालन पात्रता या ओक्यू) के अनुसार संचालित किए जाते हैं;
- घ) एक विशिष्ट प्रक्रिया लगातार अपने पूर्व निर्धारित विनिर्देशों और गुणवत्ता विशेषताओं (प्रक्रिया सत्यापन या पीवी, जिसे प्रदर्शन पात्रता या पीक्यू भी कहा जाता है) को पूरा करते हुए उत्पाद का उत्पादन करेगी।
- 5.4** संचालन का कोई भी पहलू, जिनमें परिसर, सुविधाओं, उपकरण या प्रक्रियाओं में महत्वपूर्ण परिवर्तन शामिल हैं, जो उत्पाद की गुणवत्ता को प्रत्यक्ष या अप्रत्यक्ष रूप से प्रभावित कर सकते हैं, पात्र और मान्य होंगे।
- 5.5** पात्रता और सत्यापन को एक कार्य के रूप में नहीं माना जाएगा। चल रहे कार्यक्रम उनके पहले कार्यान्वयन का अनुसरण करेंगे और आवधिक समीक्षा पर आधारित होंगे।
- 5.6** निरंतर सत्यापन स्थिति को बनाए रखने की प्रतिबद्धता का उल्लेख प्रासंगिक कंपनी दस्तावेज, जैसे गुणवत्ता मैनुअल या सत्यापन मास्टर प्लान में किया जाएगा।
- 5.7** सत्यापन करने की जिम्मेदारी स्पष्ट रूप से परिभाषित की जाएगी।
- 5.8** प्रमाणीकरण अध्ययन बेहतर विनिर्माण पद्धतियों का एक अनिवार्य भाग है जिसे पूर्व-निर्धारित और अनुमोदित प्रोटोकॉल के अनुसार आयोजित किया जाएगा।
- 5.9** दर्ज परिणामों या एक संक्षिप्त लिखित रिपोर्ट और निष्कर्ष निकाले जाएंगे और संग्रहीत किया जाएगा।
- 5.10** निष्पादित सत्यापन के परिणामों के आधार पर प्रक्रियाएं और पद्धतियां निर्धारित की जाएंगी।
- 5.11** विश्लेषणात्मक परीक्षण विधियों, स्वचालित प्रणाली और सफाई प्रक्रियाओं के सत्यापन पर विशेष ध्यान दिया जाएगा।
- 5.12** परिसर, उपकरण या प्रक्रिया प्रणाली, सुविधा पात्रता और सत्यापन किया जाएगा।

6. शिकायतें

- 6.1** संभावित रूप से दोषपूर्ण उत्पादों से संबंधित सभी शिकायतों और अन्य जानकारी की सावधानीपूर्वक लिखित प्रक्रियाओं के अनुसार समीक्षा की जाएगी और सुधारात्मक कार्रवाई की जाएगी।
- 6.2** शिकायतों संबंधी कार्य देखने वाले और उपायों का निर्णय लेने के लिए जिम्मेदार व्यक्ति को उसे सहायता प्रदान करने के लिए पर्याप्त सहायक कर्मचारियों के साथ नामोदिष्ट किया जाएगा। यदि यह व्यक्ति प्राधिकृत व्यक्ति से अलग है, तो बाद वाले को किसी शिकायत, जांच या किसी पुरानी जानकारी के बारे में बताया जाएगा।
- 6.3** एक संभावित उत्पाद दोष से संबंधित शिकायत के मामलों में पुरानी जानकारी पर विचार करने की आवश्यकता सहित की गई कार्रवाई का ब्यौरा देने के लिए लिखित प्रक्रियाएं होंगी।
- 6.4** यह सुनिश्चित करने के लिए विशेष ध्यान दिया जाएगा कि जिस उत्पाद की शिकायत की गई है वह वास्तव में दोषपूर्ण था।
- 6.5** उत्पाद दोष से संबंधित कोई भी शिकायत सभी मूल विवरणों के साथ दर्ज की जाएगी और पूरी तरह से जांच की जाएगी। क्यूसी के लिए जिम्मेदार व्यक्ति आमतौर पर ऐसी जांच की समीक्षा की शामिल होगा।
- 6.6** यदि किसी बैच में उत्पाद दोष की पहचान या होने का संदेह हो तो इस बात पर विचार किया जाए है कि यह निर्धारित करने के लिए कि क्या अन्य बैच भी प्रभावित हैं या नहीं, उनकी जांच की जाएगी या नहीं। विशेष रूप से उनकी उन अन्य बैचों की जांच की जाएगी जिनमें दोषपूर्ण बैचों में पुनः प्रसंस्कृत उत्पाद निहित हों।
- 6.7** जहां आवश्यक हो, उचित अनुवर्ती कार्रवाई, शिकायत की जांच और मूल्यांकन के बाद संभवतः उत्पाद वापस लेने सहित उपयुक्त अनुवर्ती कार्रवाई की जाएगी।

- 6.8 शिकायत के परिणामस्वरूप किए गए सभी निर्णयों और उपायों को रिकॉर्ड किया जाएगा और संबंधित बैच रिकॉर्ड में संदर्भित किया जाएगा।
- 6.9 शिकायत रिकॉर्ड की नियमित रूप से विशिष्ट या पुनरावर्ती समस्याओं के किसी भी संकेत के लिए समीक्षा की जाएगी जिन पर ध्यान देने की आवश्यकता है और जो शायद उत्पादों को वापस लेने को उचित ठहराएं।
- 6.10 यदि कोई निर्माता संभावित रूप से दोषपूर्ण निर्माण, उत्पाद में गिरावट एक संदेहस्पद उत्पाद या उत्पाद के साथ किसी भी अन्य गंभीर गुणवत्ता की समस्याओं के बाद कार्रवाई करने पर विचार कर रहा है तो इस संबंध में लाइसेंसिंग अधिकारियों को सूचित किया जाएगा।

7. उत्पाद वापस लेना

- 7.1 जिन उत्पादों में दोष होने का पता चलता है या संदेह होता है उन्हें तत्काल और प्रभावी ढंग से बाजार से वापस लेने के लिए एक प्रणाली होगी।
- 7.2 प्राधिकृत व्यक्ति उत्पाद को वापस लेने संबंधी कार्य करने और समन्वयन के लिए जिम्मेदार होगा। आवश्यकता की उपयुक्त तात्कालिता के सभी पहलुओं को संभालने के लिए उनके पास पर्याप्त कर्मचारी होंगे।
- 7.3 माल वापस लेने के किसी भी कार्यक्रम की व्यवस्था के लिए लिखित क्रियाविधि निर्धारित की जाएगी, जिनकी नियमित रूप से समीक्षा की जाती है और अद्यतन किया जाता है उत्पाद वापस लेने के कार्य वितरण शृंखला में अपेक्षित स्तर पर शीघ्र अतिशीघ्र शुरू किए जाने में सक्षम होंगे।
- 7.4 वापस लिए गए उत्पादों का पृथक क्षेत्र में सुरक्षित रखने संबंधी निर्देश लिखित क्रियाविधियों में शामिल किए जाएंगे जहां उनके बारे में भी भावी निर्णय लिए जाएंगे।
- 7.5 लाइसेंसिंग अधिकारियों को तुरंत उत्पाद को वापस लेने की मंशा के बारे में सूचित किया जाएगा क्योंकि यह दोषपूर्ण है, अथवा ऐसा होने का संदेह है।
- 7.6 वितरण रिकॉर्ड प्राधिकृत व्यक्ति को आसानी से उपलब्ध होंगे, और उनमें थोक विक्रेताओं और सीधे माल की आपूर्ति किए गए ग्राहकों की पर्याप्त जानकारी होगी ताकि उत्पाद की वापस लेने का कार्य प्रभावी ढंग से किया जा सके।
- 7.7 उत्पाद वापस लेने की प्रक्रिया की प्रगति की निगरानी की जाएगी और रिकॉर्ड रखा जाएगा। रिकॉर्ड में उत्पाद की स्थिति शामिल की जाएगी। उत्पादों की वितरित और पुनःपर्याप्त मात्राओं के समेकन सहित एक अंतिम रिपोर्ट जारी की जाएगी।
- 7.8 उत्पाद वापस लेने की व्यवस्था की प्रभावशीलता का समय-समय पर परीक्षण और मूल्यांकन किया जाएगा।
- 7.9 सभी संबंधित स्टॉकिस्ट्स, थोक विक्रेताओं, आपूर्तिकर्ताओं, खुदरा व्यापारियों के स्तर तक समय पर जानकारी पहुंचाने के लिए दोषपूर्ण उत्पादों की एक त्वरित और प्रभावी उत्पाद वापस प्राप्ति तैयार की जाएगी। लाइसेंसधारक इस संबंध में प्रिंट और इलेक्ट्रॉनिक्स मीडिया दोनों का उपयोग कर सकता है।
- 7.10 लाइसेंसधारक द्वारा वितरित उत्पादों की प्रभावी उत्पाद वापसी के लिए मानक प्राचलन क्रियाविधि रूप में एक लिखित प्रक्रिया निर्धारित की जाएगी। उत्पाद वापस लेने के कार्य तत्काल शुरू करने में सक्षम होंगे ताकि प्रभावी रूप से प्रत्येक वितरण चैनल के स्तर पर पहुंच सकें।
- 7.11 वितरण रिकॉर्ड उत्पाद वापस करने के लिए नामोदिष्ट व्यक्तियों के लिए आसानी से उपलब्ध कराए जाएंगे।
- 7.12 नामित व्यक्ति जारी की गई अंतिम रिपोर्ट को रिकॉर्ड करेगा जिसमें उत्पादों की वितरित और पुनःपर्याप्त मात्रा के बीच समेकन भी शामिल होगा।
- 7.13 उत्पाद वापस लेने की व्यवस्था की प्रभावशीलता का समय-समय पर मूल्यांकन किया जाएगा।
- 7.14 वापस लिए गए उत्पादों को उन पर अंतिम निर्णय लंबित होने तक एक सुरक्षित पृथक क्षेत्र में अलग से संग्रहीत किया जाएगा।

8. परिवर्तन नियंत्रण

- 8.1 उत्पाद के उत्पादन और नियंत्रण को प्रभावित करने वाले सभी परिवर्तनों का मूल्यांकन करने के लिए एक औपचारिक परिवर्तन नियंत्रण प्रणाली स्थापित की जाएगी।

- 8.2 लिखित प्रक्रियाओं में अभिज्ञान प्रलेखन उचित समीक्षा, और कच्चे माल में परिवर्तनों की स्वीकृति, विनिर्देशन, विश्लेषणात्मक पद्धतियां, सुविधाएं, सहायता प्रणाली प्रकरण (कम्प्यूटर हार्डवेयर सहित) प्रसंस्करण चरण, लेबलिंग और पैकेजिंग सामग्री और कंप्यूटर सॉफ्टवेयर के अनुमोदन को कवर करेगा।
- 8.3 जीएमपी के लिए प्रासंगिक परिवर्तन संबंधी कोई भी प्रस्ताव उचित संगठनात्मक इकाइयों द्वारा तैयार किया जाएगा, की समीक्षा की जाएगी और अनुमोदित किया जाएगा तथा गुणवत्ता इकाई (इकाइयों) द्वारा मंजूरी दी जाएगी।
- 8.4 मध्यवर्ती या एपीआई या तैयार उत्पाद की गुणवत्ता पर प्रस्तावित परिवर्तन के संभावित प्रभाव का मूल्यांकन किया जाएगा। एक वर्गीकरण प्रक्रिया एक मान्य प्रक्रिया में परिवर्तनों को न्यायसंगत बनाने के लिए आवश्यक परीक्षण सत्यापन और दस्तावेजीकरण के स्तर को निर्धारित करने में मदद कर सकती है। परिवर्तनों का वर्गीकरण उनकी प्रकृति और सीमा और प्रक्रिया में इन परिवर्तनों के प्रभाव के आधार पर (उदाहरण के लिए छुटपुट परिवर्तन या बड़े परिवर्तन) किया जा सकता है। मान्य प्रक्रिया में परिवर्तन को न्यायसंगत बनाने के लिए क्या अतिरिक्त परीक्षण किए गए, यह निर्धारित करने के लिए वैज्ञानिक निर्णय का प्रयोग किया जाएगा।
- 8.5 अनुमोदित परिवर्तनों को लागू करते समय, यह सुनिश्चित करने के लिए उपाय किए जाएंगे कि परिवर्तनों से प्रभावित सभी दस्तावेजों को संशोधित किया गया है।
- 8.6 परिवर्तन लागू करने के बाद परिवर्तन के तहत उत्पादित या परीक्षण किए गए पहले बैचों का मूल्यांकन किया जाएगा।
- 8.7 स्थापित पुनपरीक्षण या समाप्ति तिथियों को प्रभावित करने वाले महत्वपूर्ण परिवर्तनों की संभावना का मूल्यांकन किया जाएगा। यदि आवश्यक हो, तो मध्यवर्ती या एपीआई या संशोधित प्रक्रिया द्वारा उत्पादित तैयार उत्पाद के नमूने एक त्वरित स्थिरता कार्यक्रम में प्रस्तुत किए जा सकते हैं और/या स्थिरता निगरानी कार्यक्रम में जोड़े जा सकते हैं।

9. ऋण लाइसेंस या अनुबंध और अनुबंध विश्लेषण और अन्य कार्यकलापों के तहत उत्पादन

9.1 सिद्धांत

- 9.1.1 ऋण लाइसेंस या अनुबंध और अनुबंध विश्लेषण और बेहतर विनिर्माण पद्धतियों में शामिल किसी अन्य कार्यकलाप के तहत उत्पादन को गलतफहमी से बंधने के लिए सही ढंग से परिभाषित, सहमत और नियंत्रित किया जाना चाहिए जिससे असंतोषजनक गुणवत्ता के उत्पाद या कार्य या विश्लेषण हो सके।

9.2 सामान्य

- 9.2.1 तकनीकी हस्तांतरण और तकनीकी या अन्य व्यवस्था में प्रस्तावित परिवर्तन सहित ऋण लाइसेंस या अनुबंध और विश्लेषण के अंतर्गत उत्पादन संबंधी सभी व्यवस्थाएं संबंधित उत्पाद के लिए लाइसेंस के अनुसार होगी।
- 9.2.2 अनुबंध, ऋण लाइसेंसधारक या अनुबंध देने वाले को विनिर्माण सुविधा प्रदाता या अनुबंध स्वीकारकर्ता या पारस्परिक रूप से सहमत अनुबंधकर्ता को सुविधाओं और कार्यकलापों की जांच करने की अनुमति देगा।
- 9.2.3 अनुबंध विश्लेषण के मामले में, रिलीज के लिए अंतिम मंजूरी प्राधिकृत व्यक्ति द्वारा बेहतर विनिर्माण पद्धतियों और अनुबंध में विनिर्दिष्ट लाइसेंस के अनुसार दी जानी चाहिए।

9.3 ऋण लाइसेंसधारक या अनुबंधदाता

- 9.3.1 ऋण लाइसेंसधारक या अनुबंध दाता की उत्पाद गुणवत्ता प्रणाली में किसी भी आउटसोर्स की गतिविधियों का नियंत्रण और समीक्षा शामिल होगी। अनुबंध दाता अनुबंध कार्यों के अनुमोदन के लिए सफलतापूर्वक अपेक्षित कार्य या परीक्षण करने के लिए, तथा यह सुनिश्चित करने कि अनुबंध के माध्यम से गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन सिद्धांतों को शामिल करते हुए बेहतर विनिर्माण पद्धतियों के सिद्धांत का अनुपालन किया जा रहा है, के लिए विनिर्माण सुविधा प्रदाता या अनुबंध स्वीकारकर्ता की वैधता, उपयुक्तता और योग्यता का आकलन करने के लिए जिम्मेदार है।

- 9.3.2 ऋण लाइसेंसधारक या अनुबंध देने वाला लाइसेंस और अन्य कानूनी आवश्यकताओं के अनुसार अनुबंधित संचालन को सही तरीके से करने के लिए विनिर्माण सुविधा प्रदाता या अनुबंध स्वीकारकर्ता को आवश्यक सभी जानकारी देगा। ऋण लाइसेंसधारक स्वीकारकर्ता उत्पाद, कार्य या परीक्षण से जुड़े किसी भी खतरे से पूरी तरह से अवगत है जो परिसर, उपकरण कार्मिकों अन्य सामग्रियों या अन्य उत्पादों के लिए जोखिम पैदा कर सकता है।
- 9.3.3 ऋण लाइसेंसधारक या अनुबंध देने वाला आउटसोर्स की गतिविधियों से संबंधित रिकॉर्ड और परिणामों की समीक्षा और आकलन करेगा। अनुबंध देने वाला यह सुनिश्चित करेगा कि विनिर्माण सुविधा प्रदाता या अनुबंध स्वीकारकर्ता द्वारा दिए गए सभी उत्पादों और सामग्रियों बेहतर विनिर्माण पद्धतियों और लाइसेंस के अनुसार संसाधित की गई हैं; उनके विनिर्देशों के अनुसार है और यह कि प्राधिकृत व्यक्ति द्वारा उत्पाद का बेहतर विनिर्माण पद्धतियों और लाइसेंस के अनुसार जारी किया गया है।
- 9.3.4 ऋण लाइसेंसधारक या अनुबंध देने वाला किसी भी आवश्यक सुधार और उनकी प्रभावशीलता के कार्यान्वयन सहित विनिर्माण सुविधा प्रदाता या अनुबंध स्वीकारकर्ता के कार्य निष्पादन की निगरानी और समीक्षा करेगा।
- 9.3.5 ऋण लाइसेंसधारक या अनुबंध देने वाला यह सुनिश्चित करने के लिए जिम्मेदार हैं कि विनिर्माण सुविधा प्रदाता या अनुबंध स्वीकारकर्ता समझता है कि उसकी गतिविधियां का सक्षम प्राधिकारी द्वारा निरीक्षण किया जा सकता है।

9.4 विनिर्माण सुविधा प्रदाता या अनुबंध स्वीकारकर्ता

- 9.4.1 विनिर्माण सुविधा प्रदाता या अनुबंध स्वीकारकर्ता के पास परिसर, ऋण लाइसेंसधारक या अनुबंध देने वाले दिए गए कार्य को संतोषजनक तरीके से पूरा करने के लिए पर्याप्त परिसर, उपकरण, ज्ञान, अनुभव और सक्षम कार्मिक होने चाहिए, विनिर्माण केवल एक ऐसे विनिर्माता द्वारा लिया जाएगा जिसके पास वैध विनिर्माण लाइसेंस हो।
- 9.4.2 विनिर्माण सुविधा प्रदाता या अनुबंध स्वीकारकर्ता ऋण लाइसेंसधारक या अनुबंध देने वाले के पूर्व मूल्यांकन और व्यवस्था की मंजूरी के बिना अनुबंध के तहत उसे सौंपा गया कोई भी काम किसी तीसरे पक्ष को नहीं सौंपेगा विनिर्माण सुविधा प्रदाता अनुबंध स्वीकारकर्ता और किसी तीसरे पक्ष के बीच की गई व्यवस्था सुनिश्चित करेगी कि तीसरे पक्ष की उपयुक्तता के आकलन से जानकारी और ज्ञान मूल ऋण लाइसेंसधारक या अनुबंध देने वाले स्वीकारकर्ता के समान ही उपलब्ध कराए जाएंगे।
- 9.4.3 विनिर्माण सुविधा प्रदाता या अनुबंध स्वीकारकर्ता को किसी भी गतिविधि (अनुबंध की शर्तों के बारह अनिश्चित परिवर्तन सहित) से बचाना होगा जो ऋण लाइसेंसधारक या अनुबंध दाता के लिए उत्पादित और/या विश्लेषित उत्पाद की गुणवत्ता को प्रतिकूल रूप से प्रभावित कर सकता है।

9.5 अनुबंध

- 9.5.1 ऋण लाइसेंसधारक या अनुबंध दाता और विनिर्माण सुविधा प्रदाता या अनुबंध स्वीकारकर्ता के बीच एक लिखित अनुबंध होना चाहिए जो आउटसोर्स की गई गतिविधियों उत्पादों या संचालन जिससे वे संबद्ध हों, आउटसोर्स की गई गतिविधियों संबंधित संचार प्रक्रियाओं से और इसके संबंध में की किसी भी तकनीकी व्यवस्था को कवर करते हुए, प्रत्येक पक्षकार के उत्तरदायित्वों को स्पष्ट रूप से निर्धारित करता हो।
- 9.5.2 अनुबंध स्पष्ट रूप से उस तरीके को बताएगा जिसमें प्रभावित व्यक्ति बिक्री के लिए उत्पाद के प्रत्येक बैच को जारी करने या विश्लेषण प्रमाण पत्र जारी करने में उसकी पूरी जिम्मेदारी का उपयोग करता है और यह सुनिश्चित करता है कि प्रत्येक बैच का निर्माण किया गया है और इसकी लाइसेंस की आवश्यकताओं के अनुपालन के लिए जांच की गई है।
- 9.5.3 अनुबंध के तकनीकी पहलुओं को सक्षम व्यक्तियों द्वारा दवा प्रौद्योगिकी विश्लेषण और अच्छे विनिर्माण प्रथाओं के उपयुक्त ज्ञान के साथ तैयार किया जाएगा।

- 9.5.4 उत्पादन और विश्लेषण के लिए सभी व्यवस्था लाइसेंस के अनुसार होने चाहिए और दोनों पक्षों द्वारा सहमति होनी चाहिए।
- 9.5.5 अनुबंध स्पष्ट रूप से वर्णन करेगा कि अनुबंधित गतिविधियों के लिए कौन जिम्मेदार है, जैसे ज्ञान प्रबंधन, प्रौद्योगिकी हस्तांतरण आपूर्ति श्रृंखला, उप-निर्माण, परीक्षण और सामग्री जारी करना और उप-प्रक्रिया नियंत्रण सहित उत्पादन और गुणवत्ता नियंत्रण और नमूनाकरण और विश्लेषण की जिम्मेदारी किसकी है। अनुबंध विश्लेषण शुरू करना, मामलों में, अनुबंध में उल्लेख होगा कि विनिर्माण सुविधा प्रदाता या अनुबंध स्वीकारकर्ता निर्माता के परिसर में नमूने लेगा या नहीं।
- 9.5.6 विनिर्माण विश्लेषणात्मक और वितरण अभिलेख और संदर्भ नमूने ऋण लाइसेंसधारक या अनुबंध दाता द्वारा रखे जाएंगे, या के पास उपलब्ध होंगे। शिकायतों या संदेहास्पद दोष की स्थिति में किसी उत्पाद की गुणवत्ता का आकलन करने के लिए प्रासंगिक या किसी संदेहास्पद उत्पाद या प्रयोगशाला धोखाधड़ी के मामलों में जांच करने के लिए प्रासंगिक कोई भी रिकॉर्ड, ऋण लाइसेंसधारक या अनुबंध देने वाले की प्रक्रियाओं में सुलभ और निर्दिष्ट होना चाहिए।
- 9.5.7 अनुबंध प्रारंभिक सामग्री, मध्यवर्ती, थोक और तैयार उत्पाद, तो यदि उन्हें अस्वीकार कर दिया गया है तो उनके संचालन का वर्णन करेगा। यदि अनुबंध विश्लेषण से पता चलता है कि परीक्षण किए गए उत्पाद को रद्द कर दिया जाना चाहिए तो इसका भी पालन करने की प्रक्रिया में वर्णन किया जाएगा।

10. स्व-निरीक्षण, गुणवत्ता लेखा परीक्षा और आपूर्तिकर्ताओं की लेखा परीक्षा और अनुमोदन

10.1 स्व-निरीक्षण का उद्देश्य उत्पादन और क्यूसी के सभी पहलुओं में अच्छी विनिर्माण प्रथाओं के साथ निर्माता के अनुपालन का मूल्यांकन करना है। स्व-निरीक्षण कार्यक्रम अच्छी विनिर्माण प्रथाओं के कार्यान्वयन में और आवश्यक सुधारात्मक कार्यों की सिफारिश करने के लिए किसी भी कमियों का पता लगाने के डिज़ाइन किया जाएगा। स्व-निरीक्षण नियमित रूप से किया जाएगा, और इसके अलावा, विशेष अवसरों पर, उदाहरण के लिए उत्पाद वापस लेने या बार-बार रद्द करने के मामले में या जब नियामक प्राधिकरणों द्वारा निरीक्षण की घोषणा की जाती है। स्व-निरीक्षण के लिए जिम्मेदार टीम में ऐसे कर्मियों का समावेश होगा जो अच्छी विनिर्माण प्रथाओं का निष्पक्ष मूल्यांकन कर सकते हैं। सुधारात्मक कार्रवाई के लिए सभी सिफारिशें लागू की जाएगी। स्व-निरीक्षण की प्रक्रियाओं को प्रलेखित किया जाएगा, और इसमें एक प्रभावी अनुवर्ती कार्यक्रम होगा।

10.2 स्व-निरीक्षण की मंदेश :-

आवश्यकताओं के न्यूनतम और समान मानक प्रदान करने के लिए स्व-निरीक्षण के लिए लिखित निर्देश स्थापित किए जाएंगे। इनमें कम से कम निम्नलिखित मंदेशों की कवर करने वाली अच्छी विनिर्माण प्रथाओं की आवश्यकताओं पर प्रश्नावली शामिल हो सकती हैं:

- (क) कार्मिक
- (ख) कार्मिकों की सुविधाओं सहित परिसर
- (ग) इमारतों और उपकरणों का रखरखाव;
- (घ) प्रारंभिक सामग्री और तैयार उत्पादों का भंडारण;
- (ङ) उपकरण;
- (च) उत्पादन और प्रक्रियाधीन नियंत्रण;
- (छ) क्यूसी;
- (ज) प्रलेखन;
- (झ) स्वच्छता और साफ-सफाई;
- (ञ) सत्यापन और पुनर्मूल्यांकन कार्यक्रम;

- (ट) उपकरणों या माप प्रणाली का अंशांकन;
- (ठ) उत्पाद वापसी प्रक्रियाएं;
- (ड) शिकायत प्रबंधन;
- (ढ) लेबल नियंत्रण;
- (ण) पिछले स्व-निरीक्षण के परिणाम और उठाए गए सुधारात्मक

10.3 स्व-निरीक्षण टीम:

प्रबंधन एक व्यवस्था स्व-निरीक्षण टीम नियुक्त करेगी जिसमें जीएनपी से परिचित अपने संबंधित क्षेत्रों से विशेषज्ञ शामिल होंगे। टीम के सदस्यों को कंपनी के अंदर या बाहर से नियुक्त किया जा सकता है।

10.4 स्व-निरीक्षण की आवृत्ति :

स्व-निरीक्षण आयोजित करने की आवृत्ति है, कंपनी की आवश्यकताओं पर निर्भर हो सकती है लेकिन साल में कम से कम एक बार होना चाहिए। आवृत्ति का उल्लेख प्रक्रिया में किया जाएगा।

10.5 स्व-निरीक्षण रिपोर्ट:

एक स्व-निरीक्षण पूरा होने पर एक रिपोर्ट तैयार की जाएगी। रिपोर्ट में निम्नलिखित शामिल होंगे :

- (क) स्व-निरीक्षण परिणाम;
- (ख) मूल्यांकन और निष्कर्ष;
- (ग) अनुशसित सुधारात्मक कार्य

10.6 अनुवर्ती कार्यवाई:

इसमें एक प्रभावी अनुवर्ती कार्यक्रम होगा। कंपनी प्रबंधन दोनों स्व-निरीक्षण रिपोर्ट और आवश्यकतानुसार सुधारात्मक कार्यों का मूल्यांकन करेगा।

10.7 गुणवत्ता लेखा परीक्षा:

यह एक गुणवत्ता लेखा परीक्षा के साथ पूरक स्व-निरीक्षण के लिए उपयोगी हो सकता है। एक गुणवत्ता लेखा परीक्षा में पूरी गुणवत्ता सुधार प्रणाली या उसके किसी हिस्से का परीक्षण और मूल्यांकन निहित होता है जिसमें इसे सुधारने के विशिष्ट उद्देश्य होते हैं। एक गुणवत्ता लेखा परीक्षा आमतौर पर बाहरी या स्वतंत्र विशेषज्ञों या इस उद्देश्यों के लिए प्रबंधन द्वारा नामित एक टीम द्वारा आयोजित की जाती है। ऐसी लेखा परीक्षा आपूर्तिकर्ताओं और ठेकेदारों की भी की जा सकती है।

10.8 आपूर्तिकर्ता की लेखा परीक्षा और अनुमोदन :

- 10.8.1 गुणवत्ता नियंत्रण के लिए जिम्मेदार व्यक्ति के पास अन्य प्रासंगिक विभागों के साथ आपूर्तिकर्ताओं को मंजूरी देने के लिए जिम्मेदारी होगी जो निर्धारित विनिर्देशों को पूरा करने वाली प्रारंभिक और पैकेजिंग सामग्री को विश्वसनीय रूप से आपूर्ति कर सकते हैं।
- 10.8.2 आपूर्तिकर्ताओं को अनुमोदित आपूर्तिकर्ताओं की सूची में शामिल करने या विनिर्देशों को स्वीकृत करने से पहले उनका मूल्यांकन किया जाएगा। मूल्यांकन में आपूर्तिकर्ता की पृष्ठभूमि और आपूर्ति की जाने वाली सामग्रियों की प्रकृति को ध्यान में रखा जाएगा। यदि एक लेखा परीक्षा की आवश्यकता है, तो आपूर्तिकर्ता की अच्छी विनिर्माण प्रथा मानकों के अनुरूप होने की क्षमता निर्धारित करेगा।

11. कार्मिक

11.1 सिद्धांत

क्यूए की एक संतोषजनक प्रणाली की स्थापना एवं अनुसरण और फार्मास्यूटिकल उत्पादों और सक्रिय संघटकों का सही निर्माण और नियंत्रण लोगों पर निर्भर करता है। इस कारण उन सभी कार्यों को पूरा करने के लिए निर्माता के पास पर्याप्त योग्य कामगार होने चाहिए। जिनके लिए निर्माता जिम्मेदार है। व्यक्तिगत जिम्मेदारियों को स्पष्ट रूप से परिभाषित और संबंधित व्यक्तियों द्वारा समझा जाएगा और लिखित विवरण के रूप में दर्ज किया जाएगा।

11.2 सामान्य

- 11.2.1 निर्माता के पास आवश्यक योग्यता और व्यावहारिक अनुभव के साथ पर्याप्त संख्या में कार्मिक होंगे। किसी भी व्यक्ति को दी गई जिम्मेदारियां इतनी व्यापक नहीं होंगी कि गुणवत्ता के लिए कोई जोखिम हो।
- 11.2.2 जिम्मेदार स्टाफ के लिखित विवरण में अभिलेखित अपने विशिष्ट कार्य होंगे तथा अपने दायित्वों का निर्वहन करने के लिए उचित प्राधिकार होगा। इनके कार्य संतोषजनक अर्हता स्तर वाले मनोनीत प्रतिनियुक्ति व्यक्तियों को प्रत्यायोजित किए जा सकते हैं। बेहतर विनिर्माण पद्धतियों के अनुप्रयोग सहित संबंधित कार्मिकों के दायित्वों में कोई अंतराल या अस्पष्ट अतिव्याप्ति नहीं होगी। विनिर्माता के पास एक संगठन चार्ट होगा।
- 11.2.3 सभी कार्मिकों को अच्छी विनिर्माण प्रथाओं के सिद्धांतों से अवगत होने चाहिए जो उन्हें प्रभावित करते हैं और अपनी आवश्यकताओं के अनुरूप स्वच्छता निर्देशों सहित प्रारंभिक और सतत प्रशिक्षण प्राप्त करते हैं। सभी कार्मिकों को उच्च गुणवत्ता मानकों की स्थापना और अनुरक्षण का समर्थन करने के लिए प्रेरित किया जाएगा।
- 11.2.4 अनधिकृत लोगों को उत्पादन, भंडारण और क्यूसी क्षेत्रों में शामिल होने से रोकने के लिए कदम उठाए जाएंगे। जो लोग इन क्षेत्रों में काम नहीं करते हैं तो उन्हें मार्ग के रूप में उपयोग नहीं करेंगे।

11.3 प्रमुख कार्मिक

- 11.3.1 प्रमुख कार्मिकों में उत्पादन के प्रमुख, गुणवत्ता इकाई (ओ) के प्रमुख और कृत व्यक्ति शामिल हैं। गुणवत्ता इकाई(यों) में आमतौर पर गुणवत्ता आश्वासन (क्यूए) और गुणवत्ता नियंत्रण (क्यूसी) कार्य निहित हैं। कुछ मामलों में, इन्हें एक विभाग में जोड़ा जा सकता है। अधिकृत व्यक्ति इन गुणवत्ता इकाइयों में से एक या अधिक के लिए भी जिम्मेदार हो सकता है। आम तौर पर, मुख्य पदों की पूर्णकालिक कार्मिकों को भी रखा जाएगा। उत्पादन और गुणवत्ता इकाई के प्रमुख एक दूसरे से स्वतंत्र होंगे। बड़े संगठनों में, कुछ कार्यों का प्रत्यायोजन आवश्यक हो सकता है; हालांकि जिम्मेदारी को प्रत्यायोजित नहीं किया जा सकता है।
- 11.3.2 फार्मास्युटिकल उत्पादों के लिए उत्पादन और गुणवत्ता इकाई के पर्यवेक्षण के लिए जिम्मेदार प्रमुख कार्मिकों के पास नियमों के तहत निर्दिष्ट योग्यता और अनुभव होगा। उनकी शिक्षा में निम्नलिखित उचित संयोजन का अध्ययन शामिल होगा।

(क) रसायन शास्त्र (विश्लेषणात्मक या कार्बनिक) या जैव रसायन;

(ख) रासायनिक अभियांत्रिकी;

(ग) सूक्ष्म जीव विज्ञान

(घ) औषध विज्ञान और प्रौद्योगिकी

(ङ) फार्माकोलॉजी और विषाक्त विज्ञान;

(च) शरीर क्रिया विज्ञान;

(छ) अन्य संबंधित विज्ञान।

उनके पास फार्मास्युटिकल उत्पादों के निर्माण और क्यूए में पर्याप्त व्यावहारिक अनुभव भी होगा। इस तरह के अनुभव को प्राप्त करने के लिए एक प्रारंभिक अवधि की आवश्यकता हो सकती है, जिसके दौरान ये व्यावसायिक मार्गदर्शन के तहत अपने कर्तव्यों का पालन करेंगे। विशेषज्ञों की वैज्ञानिक शिक्षा और व्यावहारिक अनुभव ऐसा होगा जो उन्हें वैज्ञानिक सिद्धांतों के अनुप्रयोग के आधार पर, स्वतंत्र व्यावसायिक निर्णय का प्रयोग करने औषधीय उत्पादों के क्यूसी और निर्माण में अपने वाली व्यावहारिक समस्याओं को समझने में समर्थ बना सके।

- 11.3.3 उत्पादन और गुणवत्ता इकाई के प्रमुखों के पास आमतौर पर कुछ साझा या संयुक्त रूप से प्रयोग की जाने वाली गुणवत्ता से संबंधित जिम्मेदारियां होती हैं। इनमें निम्नलिखित जिम्मेदारियां हो सकती हैं:

- (क) संशोधनों सहित लिखित प्रक्रियाओं और अन्य दस्तावेजों का प्राधिकारी
- (ख) विनिर्माण पर्यावरण की निगरानी और नियंत्रण
- (ग) पादप स्वच्छता;
- (घ) विश्लेषणात्मक तंत्र की प्रक्रिया सत्यापन और अंशांकन;
- (ङ) क्यूए के आवेदन और सिद्धांतों सहित प्रशिक्षण;
- (च) सामग्री के आपूर्तिकर्ताओं की स्वीकृति और निगरानी;
- (छ) अनुबंध निर्माताओं की मंजूरी और निगरानी;
- (ज) सामग्री और उत्पादों के लिए भंडारण की स्थितियों का निर्धारण और निगरानी;
- (झ) प्रक्रियाधीन नियंत्रणों का निष्पादन और मूल्यांकन;
- (ञ) अभिलेखों का प्रतिधारण
- (ट) अच्छी विनिर्माण पद्धतियों की आवश्यकताओं के अनुपालन की निगरानी;
- (ठ) उत्पाद की गुणवत्ता को प्रभावित करने वाले कारकों की निगरानी करने के लिए नमूने का निरीक्षण, जांच और नमूना लेना।

11.3.4 उत्पादन के प्रमुख में आम तौर पर निम्नलिखित जिम्मेदारियां होती हैं

- (क) यह सुनिश्चित करने के लिए कि आवश्यक गुणवत्ता प्राप्त करने के लिए उत्पादों को उचित दस्तावेजीकरण के अनुसार उत्पादित और संग्रहीत किया जाता है;
- (ख) इन-प्रोसेस नियंत्रणों सहित, उत्पादन संचालन से संबंधित निर्देशों को मंजूरी देना और उनके कड़ा कार्यान्वयन सुनिश्चित करना;
- (ग) यह सुनिश्चित करना कि नामित व्यक्ति द्वारा किए जाते हैं। उत्पादन रिकॉर्ड का मूल्यांकन और उस पर हस्ताक्षर किए जाते हैं।
- (घ) विभाग परिसर और उपकरणों के रखरखाव की जांच करना।
- (ङ) यह सुनिश्चित करना कि नियंत्रण उपकरण के उचित प्रक्रिया सत्यापन और अंशांकन किए जाते हैं और रिकॉर्ड किए जाते हैं और रिपोर्ट उपलब्ध कराई जाती है;
- (च) यह सुनिश्चित करना कि उत्पादन कर्मियों के आवश्यकता के अनुसार आवश्यक प्रारंभिक और सतत प्रशिक्षण दिया जाता है और आवश्यकता के अनुसार अनुकूलन किया जाता है।

11.3.5 गुणवत्ता इकाई(यों) के प्रमुखों के पास आमतौर पर निम्नलिखित जिम्मेदारियां होती हैं:

- (क) प्रारंभिक सामग्री, पैकेजिंग सामग्री और मध्यवर्ती थोक और तैयार उत्पादों को उनके विनिर्देशों के संबंध में स्वीकृत या अस्वीकृत करना;
- (ख) बैच रिकॉर्डों का मूल्यांकन करना;
- (ग) यह सुनिश्चित करना कि सभी आवश्यक परीक्षण किए जाएं;
- (घ) नमूना निर्देशों, विनिर्देशों परीक्षण विधियों और अन्य क्यूसी प्रक्रियाओं को मंजूरी देना;
- (ङ) संविदा के तहत किए गए विश्लेषण को मंजूरी देना और निगरानी करना;
- (च) विभाग, परिसर और उपकरणों के रखरखाव की जांच करना;
- (छ) यह सुनिश्चित करना कि विश्लेषणात्मक प्रक्रियाओं और नियंत्रण उपकरणों के अंशांकन सहित उचित सत्यापन किए जाते हैं;

- (ज) यह सुनिश्चित करना कि गुणवत्ता इकाई कार्मिकों को आवश्यकता के अनुसार आवश्यक प्रारंभिक और सतत प्रशिक्षण दिया जाता है और अनुकूलन किया जाता है;
 - (झ) गुणवत्ता प्रणाली की स्थापना, कार्यान्वयन और रखरखाव;
 - (ञ) नियमित आंतरिक लेखा परीक्षा या स्व-निरीक्षण की निगरानी;
 - (ट) बाह्य लेखापरीक्षा (विक्रेता लेखा परीक्षा) में भाग लेना;
 - (ठ) सत्यापन कार्यक्रमों में भाग लेना।
- 11.3.6 अधिकृत व्यक्ति तैयार उत्पादों की गुणवत्ता से संबंधित तकनीकी या नियामक आवश्यकताओं के अनुकूलन और बिक्री या आपूर्ति के लिए तैयार उत्पाद को जारी करने की स्वीकृति देना।
- 11.3.7 तैयार उत्पादों के आकलन में उत्पादन परिस्थितियों, इन-प्रोसेसिंग के परिणाम, विनिर्माण (पैकेजिंग समेत) दस्तावेज़ीकरण तैयार उत्पाद के विनिर्देश का अनुपालन और तैयार पैक की परीक्षा सहित सभी प्रासंगिक कारक शामिल होंगे।
- 11.3.8 प्राधिकृत व्यक्ति द्वारा प्रमाणीकरण से पहले बिक्री या आपूर्ति के लिए उत्पाद का कोई बैच जारी नहीं किया जाएगा।
- 11.3.9 उत्पाद निर्गत हेतु बैच को मंजूरी देने के लिए जिम्मेदार अधिकृत व्यक्ति हमेशा यह सुनिश्चित करेगा कि निम्नलिखित आवश्यकताओं को पूरा किया गया है।
- (क) संबंधित बैच के लिए उत्पाद के लिए लाइसेंस और अनुमोदन आवश्यकताओं को पूरा किया गया है;
 - (ख) इस भाग में निर्धारित, जीएमपी के सिद्धांतों और दिशा-निर्देशों का पालन किया गया है;
 - (ग) मुख्य विनिर्माण और परीक्षण प्रक्रियाओं को सत्यापित किया गया है;
 - (घ) सभी आवश्यक जांच और परीक्षण किए गए हैं और उत्पादन की स्थिति और विनिर्माण रिकॉर्ड रखे गए हैं;
 - (ङ) विनिर्माण या क्यूसी में किसी भी योजनाबद्ध परिवर्तन या विद्यतन को किसी उत्पाद को जारी करने से पहले एक सुपरिभाषित रिपोर्टिंग प्रणाली के अनुसार अधिसूचित किया गया है। इस तरह के परिवर्तन करने के लिए अधिसूचना और लाइसेंसिंग प्राधिकरण द्वारा अनुमोदन की आवश्यकता होती है;
 - (च) योजनाबद्ध परिवर्तनों और विचलनों को कवर करने के लिए उपयुक्त अतिरिक्त नमूनाकरण निरीक्षण परीक्षण और जांच कर ली गई है या शुरू की गई है।
 - (छ) सभी आवश्यक उत्पादन और क्यूसी दस्तावेज उपयुक्त विषयों में प्रशिक्षित पर्यवेक्षकों द्वारा पूरे और अनुमोदित किए गए हैं।
 - (ज) अनुभवी और प्रशिक्षित कर्मचारियों द्वारा उचित लेखा परीक्षा, स्व-निरीक्षण और स्थल-जांच की जाती है,
 - (झ) गुणवत्ता नियंत्रण के प्रमुख द्वारा अनुमोदन किया गया है;
 - (ञ) सभी प्रासंगिक कारको पर विचार किया गया है, जिनमें वे भी शामिल हैं जो सीधे आउटपुट बैच से संबद्ध नहीं हैं और समीक्षाधीन हैं। उदाहरण के लिए एक सामान्य इनपुट से आउटपुट बैचों का उपखंड निरंतर उत्पादन से जुड़े कारक।
- 11.3.10 एक पूर्ण बैच या उत्पाद जारी करने के अनुमोदन का कार्य, उपयुक्त योग्यता और अनुभव वाले नामित व्यक्ति को सौंपा जा सकता है जो उत्पाद को अनुमोदित प्रक्रिया के अनुसार जारी करेगा। यह आमतौर पर बैच समीक्षा के माध्यम से गुणवत्ता आश्वासन द्वारा किया जाता है।

12. प्रशिक्षण

- 12.1 निर्माता उन सभी कार्मिकों को एक लिखित कार्यक्रम के अनुसार प्रशिक्षण प्रदान करेगा, जिनके कार्य विनिर्माण क्षेत्रों या नियंत्रण प्रयोगशालाओं (तकनीकी, रखरखाव और सफाई कर्मियों सहित) से संबद्ध है और आवश्यकतानुसार अन्य कार्मिकों को भी प्रशिक्षण प्रदान करेगा।
- 12.2 अच्छी विनिर्माण पद्धतियों के सिद्धांत और प्रयोग पर बुनियादी प्रशिक्षण के अलावा, नए भर्ती कार्मिकों को उन्हें सौंपे गए कार्यों के लिए उपयुक्त प्रशिक्षण प्राप्त करेंगे। निरंतर प्रशिक्षण भी दिया जाएगा, और इसकी व्यावहारिक प्रभावशीलता समय-समय पर मूल्यांकन की जाएगी। स्वीकृत प्रशिक्षण कार्यक्रम उपलब्ध होंगे। प्रशिक्षण रिकॉर्ड रखा जाएगा।
- 12.3 संदूषण का खतरा होने वाले क्षेत्र में काम करने वाले कार्मिकों, उदाहरण के लिए स्वच्छ क्षेत्रों या क्षेत्रों जहां अत्यधिक सक्रिय, विषाक्त संक्रामक या संवेदी सामग्री का निपटान किया जाता है, उन्हें विशिष्ट प्रशिक्षण दिया जाएगा।
- 12.4 गुणवत्ता आश्वासन की अवधारणा और इसे समझने और लागू करने में सहायक सभी उपायों पर प्रशिक्षण सत्रों के दौरान पूरी तरह से चर्चा की जाएगी।
- 12.5 आगंतुक या अप्रशिक्षित कार्मिकों को अधिमानत उत्पादन और गुणवत्ता नियंत्रण क्षेत्रों में नहीं लिया जाएगा। यदि यह अपरिहार्य है तो उन्हें अग्रिम में प्रासंगिक जानकारी दी जाएगी। (विशेष रूप से व्यक्तिगत स्वच्छता के बारे में) सुरक्षात्मक वस्त्र निर्धारित किए जाएंगे, उनका गहन पर्यवेक्षण किया जाएगा।
- 12.6 परामर्शदाता और अनुबंध कर्मचारी उनके द्वारा प्रदान की जाने वाली सेवाओं के लिए योग्य होंगे। इसका साक्ष्य प्रशिक्षण रिकॉर्ड में शामिल किया जाएगा।

13. वैयक्तिक स्वच्छता

- 13.1 रोजगार के पहले और उसके दौरान सभी कार्मिकों की स्वास्थ्य जांच की जाएगी। दृश्य निरीक्षण आयोजित करने वाले कार्मिकों की समय-समय पर आंखों की जांच की जाएगी।
- 13.2 सभी कर्मियों को वैयक्तिक स्वच्छता के बारे में प्रशिक्षित किया जाएगा विनिर्माण प्रक्रियाओं से संबंधित सभी लोगों द्वारा उच्च स्तरीय वैयक्तिक रखी जाएगी। विशेष रूप से, कर्मियों को उत्पादन क्षेत्रों में प्रवेश करने से पहले अपने हाथ धोने का निर्देश दिया जाएगा। इस प्रभाव के लिए संकेत लगाए जाएंगे और निर्देशों का पालन किया जाएगा।
- 13.3 किसी भी व्यक्ति में यदि किसी भी समय स्पष्ट बीमारी या खुला घाव देखा जाता है जो उत्पादों की गुणवत्ता को प्रतिकूल रूप से प्रभावित कर सकता है उसे प्रारंभिक सामग्री, पैकेजिंग सामग्री, इन-प्रोसेस सामग्री या दवाओं को संभालने की अनुमति नहीं दी जाएगी जब तक कि उसी उसकी स्वास्थ्य स्थिति खतरे से बाहर नहीं पाई जाती।
- 13.4 सभी कर्मचारियों को उनके तत्काल पर्यवेक्षक को किसी भी परिस्थिति (संयंत्र उपकरण या कार्मिकों से संबंधित) की रिपोर्ट करने के लिए निर्देश दिया जाएगा और जो उनके विचार से उत्पादों पर प्रतिकूल प्रभाव डाल सकती है।
- 13.5 ऑपरेटर के हाथों और प्रारंभिक सामग्री, प्राथमिक पैकेजिंग सामग्री और माध्यवर्ती या थोक उत्पाद के बीच सीधे संपर्क से बचा जाएगा।
- 13.6 संदूषण से उत्पाद की सुरक्षा सुनिश्चित करने के लिए कर्मियों को अपने शरीर को ढकने के लिए उपयुक्त स्वच्छ वस्त्र आवरण पहनना होगा। प्रयुक्त वस्त्रों का यदि दोबारा इस्तेमाल किया जाता है, तो उन्हें अलग-अलग बंद कंटेनरों में रखे जाएंगे। जब तक कि उन्हें उचित रूप से धोया न जाए और यदि आवश्यक हो, तो कीटाणु रहित या विसंक्रमित न किया जाए।
- 13.7 धूम्रपान खाने, पीने चबाने और पौधों, भोजन, पेय, धूम्रपान सामग्री और व्यक्तिगत दवाओं को रखने की अनुमति नहीं दी जाएगी जो उत्पादन, प्रयोगशाला और भंडारण क्षेत्रों, या किसी अन्य क्षेत्र में जहां वे उत्पाद की गुणवत्ता पर प्रतिकूल प्रभाव डाल सकते हैं।

- 13.8 सुरक्षात्मक वस्त्र पहने हुए व्यक्ति सहित उत्पादन क्षेत्रों में प्रवेश करने वाले सभी व्यक्तियों पर व्यक्तिगत स्वच्छता लागू होगी, चाहे वे अस्थायी या पूर्णकालिक कर्मचारी हों या गैर-सरकारी कर्मचारी हों, जैसे कि ठेकेदार के कर्मचारी, आगंतुक वरिष्ठ प्रबंधक और निरीक्षक।

14. परिसर

14.1 सिद्धांत

परिचालनों को पूरा करने के लिए परिसर को व्यवस्थित, डिजाइन, निर्मित, अनुकूलित और अनुरक्षित रखा जाना चाहिए। वे कारखाना अधिनियम, 1948 (1948 का 63) में निर्धारित शर्तों की पूर्ति करेंगे।

14.2 सामान्य

- 14.2.1 परिसर की रूपरेखा और डिजाइन का लक्ष्य नुटियों के जोखिम को कम करना और प्रति संदूषण, धूल या गंदगी के निर्माण और सामान्य रूप से उत्पादों की गुणवत्ता पर प्रतिकूल प्रभाव से बचने के लिए प्रभावी सफाई और रख-रखाव की अनुमति देना होना चाहिए।
- 14.2.2 जहां धूल का सृजन होता है (अर्थात् नमूने लेने, वजन करने, मिश्रण एवं प्रक्रिया परिचालनों अथवा पाउडर की पैकिंग के दौरान), वहां प्रति-संदूषण से बचने और स्वच्छता को बनाए रखने के उपाय किए जाएंगे।
- 14.2.3 परिसरों को ऐसे पर्यावरण में स्थापित किया जाएगा ताकि, जब भी निर्माण प्रक्रिया की सुरक्षा करने, पदार्थों अथवा उत्पादों में किसी भी प्रकार के संदूषण होने का न्यूनतम जोखिम होने के उपायों पर साथ-साथ विचार किया जा सके।
- 14.2.4 तैयार उत्पादों के निर्माण के लिए उपयोग में लाए जाने वाले परिसरों में उत्तम सफाई की सुविधा प्रदान करने हेतु उनका उचित तरीके से डिजाइन एवं निर्माण किया जाएगा।
- 14.2.5 परिसरों का ध्यानपूर्वक रख-रखाव किया जाएगा तथा यह सुनिश्चित किया जाएगा कि मरम्मत और अनुरक्षण परिचालनों से उत्पादों की गुणवत्ता पर कोई संकट पैदा न हो।
- 14.2.6 परिसरों को साफ किया जाएगा और जहां आवश्यकता होगी, उसे लिखित विस्तृत प्रक्रियाओं के अनुसार संक्रमण रहित बनाया जाएगा। रिकॉर्डों का रख-रखाव किया जाएगा।
- 14.2.7 समुचित विद्युत आपूर्ति, प्रकाश व्यवस्था, तापमान, आर्द्रता एवं रोशनदान होंगे तथा इस प्रकार के होंगे कि उनका प्रत्यक्ष अथवा अप्रत्यक्ष रूप से या तो उत्पादन और भंडारण के समय फार्मास्यूटिकल उत्पादों पर अथवा उपकरणों की विशुद्ध कार्यप्रणाली पर कोई विपरीत प्रभाव न पड़े।
- 14.2.8 उत्पादन संयंत्र की डिजाइन, स्थापना, हीटिंग, रोशनदान, एयर कंडीशनिंग (एचवीएसी) प्रणालियों की योग्यता एवं अनुरक्षण किया जाएगा।
- 14.2.9 परिसरों को इस प्रकार डिजाइन एवं सुसज्जित किया जाएगा जिससे परिसरों की कीटों, पक्षियों अथवा अन्य पशुओं के प्रवेश से अधिकतम सुरक्षा की जा सके। चूहों तथा कीट नियंत्रण हेतु वहां कार्यप्रणाली मौजूद होगी।
- 14.2.10 परिसरों को सामग्रियों एवं कार्मिकों के युक्तिसंगत आवागमन को सुनिश्चित करने के लिए डिजाइन किया जाएगा।

14.3 गौण क्षेत्र

- 14.3.1 विश्राम गृह एवं अल्पाहार कक्षों को उत्पादन इकाइयों एवं नियंत्रण क्षेत्रों से अलग रखा जाएगा।
- 14.3.2 कपड़े बदलने और उन्हें रखने तथा स्नान एवं शौचालय सुविधाएं सुगमता से उपलब्ध होगी तथा उपभोक्ताओं के लिए उनमें समुचित व्यवस्था होगी। शौचालय उत्पादन अथवा भंडारण क्षेत्रों के सीधे संपर्क में नहीं होंगे।
- 14.3.3 अनुरक्षण वर्कशॉप को यदि संभव हो तो, उत्पादन क्षेत्रों से अलग क्षेत्र में उपकरणों के हिस्सों एवं औजारों का भंडारण किया जाएगा, तो उन्हें उस प्रयोजन के लिए आरक्षित कक्षों एवं लॉकरों में रखा जाएगा।

14.3.4 पशु आवास पृथक प्रवेश के साथ (पशु प्रवेश) अन्य क्षेत्रों से अलग एकांत स्थानों पर होंगे तथा उनमें एयर-हैंडलिंग सुविधाएं होंगी।

14.4 भंडारण क्षेत्र

- 14.4.1 सामग्रियों एवं उत्पादों की विभिन्न श्रेणियों का उचित वियोजन करने एवं उन्हें अलग-अलग करने के साथ-साथ व्यवस्थित रूप से भंडारण हेतु भंडारण क्षेत्रों में पर्याप्त क्षमता होगी: प्रारंभिक एवं पैकेजिंग सामग्री, मध्यवर्ती, थोक एवं तैयार उत्पाद, उत्पादों को अलग स्थान पर रखना तथा उन्हें निमुक्ति करना, अस्वीकार करना, वापस करना अथवा उत्पादों को पुनः प्राप्त करना।
- 14.4.2 उत्तम भंडारण परिस्थितियों सुनिश्चित करने के लिए भंडारण क्षेत्रों का डिजाइन तैयार किया जाएगा अथवा अनुकूल बनाया जाएगा। उन्हें विशेष रूप से स्वच्छ, शुष्क, पर्याप्त रूप से प्रकाश व्यवस्था से युक्त होगा तथा उनका तापमान स्वीकार्य सीमाओं के भीतर बनाए रखा जाएगा। जहां-कहीं भंडारण की विशेष परिस्थितियों (अर्थात् तापमान, आर्द्रता), की आवश्यकता होगी, इन्हें उपलब्ध कराया जाएगा, नियंत्रित किया जाएगा, इनकी मॉनिटरिंग की जाएगी तथा जहां-कहीं उचित होगा उन्हें रिकॉर्ड किया जाएगा।
- 14.4.3 उत्पादों को प्राप्त करने और उनका प्रेषण करने वाले स्थानों को अलग किया जाएगा तथा सामग्रियों एवं उत्पादों का मौसम से बचाव किया जाएगा। उत्पादों को प्राप्त करने वाले क्षेत्रों को इस प्रकार डिजाइन एवं सुसज्जित किया जाएगा जिससे वहां आने वाली सामग्रियों के कंटेनरों को यदि आवश्यक हुआ तो, भंडारण से पूर्व साफ किया जा सके।
- 14.4.4 जहां अलग क्षेत्रों में भंडारण द्वारा संगरोधन स्थिति सुनिश्चित की जाती है, उन क्षेत्रों को स्पष्ट रूप से अंकित किया जाएगा और उनकी पहुंच को अधिकृत कार्मिकों तक प्रतिबंधित किया जाएगा। भौतिक रूप से संगरोधन को बदलने की किसी भी प्रणाली को समकक्ष सुरक्षा प्रदान की जाएगी।
- 14.4.5 अस्वीकृत गई वापस ली गई अथवा वापस की गई सामग्रियों अथवा उत्पादों के लिए अलग अलग स्थान उपलब्ध कराया जाएगा।
- 14.4.6 अत्यंत सक्रिय और रेडियोएक्टिव सामग्रियों, स्वापक पदार्थों, अन्य खतरनाक औषधियों तथा पदार्थों, जिनमें दुर्घटन आग अथवा विस्फोट का अत्यधिक खतरा पैदा होता है, का सुरक्षित एवं संरक्षित क्षेत्रों में भंडारण किया जाएगा।
- 14.4.7 फार्मास्यूटिकल उत्पादों की लेबलिंग करने में पैकिंग की मुद्रित सामग्री को पुष्टि को संवेदनशील समझा जाता है तथा इन सामग्रियों के नमूने लेने एवं इनके सुरक्षित एवं संरक्षित भंडारण पर विशेष ध्यान दिया जाएगा।
- 14.4.8 प्रारंभ में प्रयोग में लाई जाने वाली सामग्रियों के नमूने लेने के लिए सामान्यतया एक अलग क्षेत्र होगा। यह नमूने लेने की प्रक्रिया का संचालन भंडारण क्षेत्र में किया जाता है तो, इसे इस प्रकार से किया जाएगा ताकि किसी संदूषण अथवा प्रति संदूषण से बचा जा सके।

14.5 माप-तौल क्षेत्र

- 14.5.1 प्रारंभिक सामग्रियों का भार मापने तथा भारमापन द्वारा लब्धि का अनुमान का कार्य उनके उपयोग के लिए निर्धारित अलग भारमापन क्षेत्रों में किया जाएगा, उदाहरण के लिए धूलनियंत्रण हेतु किए गए प्रावधान। ऐसे क्षेत्र भंडारण अथवा उत्पादन क्षेत्रों के भाग हो सकते हैं।

14.6 उत्पादन क्षेत्र

- 14.6.1 प्रति संदूषण के कारण होने वाली गंभीर चिकित्सा संकट के जोखिम को न्यूनतम करने के लिए, विशेष फार्मास्यूटिकल उत्पादों, जैसे कि अत्यंत संवेदनशील बनाने वाली सामग्रियां (अर्थात् पैनिसिलिस) अथवा जैव-विज्ञानीय तैयारियां (अर्थात् जीवित सूक्ष्म ऑर्गेनिज्मस), के उत्पादन हेतु आवश्यक रूप से समर्पित एवं स्वतःपूर्ण सुविधाएं उपलब्ध होनी चाहिए। कुछ एंटीबायोटिक्स, हॉर्मोन्स, साइटोटाक्सिक पदार्थों और गैर-फार्मास्यूटिकल उत्पादों जैसे कुछ दूसरे अत्यंत सक्रिय उत्पादों का उत्पादन समान उत्पादन इकाइयों में नहीं किया जाएगा। आपवादिक मामलों में, समान उत्पादन इकाइयों में कार्य रह रहे अभियान के सिद्धांत को स्वीकार किया जा सकता है बशर्ते कि विशेष सावधानियां

बरती जाएं तथा अपेक्षित वैधीकरण (सफाई वैधीकरण सहित) किया जाए। तकनीकी विषों जैसे कीटनाशकों एवं शाकनाशियों के उत्पादन की, फार्मास्यूटिकल उत्पादों के निर्माण के लिए परिसरों में अनुमति नहीं दी जाएगी।

- 14.6.2 परिसरों को मुख्य रूप से इस प्रकार से तैयार किया जाएगा ताकि परिचालनों के क्रम के अनुसार तथा अपेक्षित स्वच्छता स्तरों के तार्किक क्रम में जुड़े हुए क्षेत्रों में उत्पादन किया जा सके।
- 14.6.3 कार्य एवं प्रक्रियाधीन भंडार स्थल की पर्याप्तता तथा उपस्कर एवं सामग्रियों की क्रमवार एवं तार्किक स्थिति को बनाए रखने की अनुमति देगी ताकि प्रति संदूषण से बचने और चूक के जोखिम को अथवा निर्माण या नियंत्रण के किसी भी कदम को गलत तरीके से लागू करने को न्यूनतम करने हेतु विभिन्न फार्मास्यूटिकल उत्पादों अथवा उनके घटकों के बीच भ्रम के जोखिम को न्यूनतम किया जा सके।
- 14.6.4 जहां प्रारंभिक और प्राथमिक पैकिंग सामग्री एवं मध्यवर्ती अथवा थोक उत्पाद पर्यावरण के संपर्क में आते हैं, उनकी आंतरिक सतहें (दीवारें फर्श और छतें) मुलायम रहेगी तथा उनमें दरारें नहीं पड़ेगी तथा जोड़ नहीं खुलेंगे पाटिकुलेट पदार्थ नहीं निकलेगा तथा उससे आसान एवं प्रभावी सफाई हो सकेगी और यदि आवश्यक हुआ तो, उसे संक्रमण रहित किया जा सकेगा।
- 14.6.5 विश्राम गृहों, जिनकी सफाई करना कठिन है, के निर्माण से बचने के लिए पाइपवर्क, बिजली की फिटिंग, रोशनदान के पॉइंटों तथा अन्य सेवाओं को डिजाइन एवं निर्धारित किया जाएगा। जहां तक संभव होगा, रख-रखाव के प्रयोजन से उन्हें निर्माण क्षेत्रों के बाहर से प्राप्त किया जाएगा।
- 14.6.6 पानी के विपरीत प्रवाह से बचने के लिए नालियां पर्याप्त आकार की होगी तथा उन्हें उसी प्रकार डिजाइन किया जाएगा। जहां संभव हो वहां खुले चैनलों से बचा जाना चाहिए परंतु यदि वे आवश्यक हों तो उनकी सफाई एवं विसंक्रमण की सुविधा हेतु उन्हें अथवा कम गहरा बनाया जाएगा।
- 14.6.7 उत्पादन क्षेत्र पर्याप्त रूप से हवादार होंगे जिनमें वायु-नियंत्रण सुविधाएं (संदूषण एवं प्रति-संदूषण को रोकने के लिए पर्याप्त स्तर तक वायु को फिल्टर करने के साथ-साथ तापमान और जहां आवश्यक हो आद्रता को नियंत्रण करने सहित होंगी जोकि उत्पादों का रख-रखाव किए जाने वाले परिचालनों और बाहरी पर्यावरण के लिए उपयुक्त होंगे। इन क्षेत्रों के डिजाइन विनिर्देशनों का अनुपालन सुनिश्चित करने के लिए उत्पादन एवं गैर-उत्पादन अवधि के दौरान इन क्षेत्रों की नियमित रूप से मॉनिटरिंग की जाएगी।
- 14.6.8 फार्मास्यूटिकल उत्पादों की पैकेजिंग के लिए परिसरों को विशेष रूप से डिजाइन एवं स्थापना की जाएगी ताकि गडबडियों, संदूषण अथवा प्रति-संदूषण से बचा जा सके।
- 14.6.9 उत्पादन क्षेत्रों में प्रकाश की पर्याप्त व्यवस्था होगी विशेष रूप से उन क्षेत्रों में जहां दृश्य ऑनलाइन नियंत्रण रखा जाता है।

14.7 गुणवत्ता नियंत्रण (क्यूसी) क्षेत्र

- 14.7.1 गुणवत्ता नियंत्रण प्रयोगशालाओं को उत्पादन क्षेत्रों से अलग रखा जाएगा। उन क्षेत्रों को, जहां जैवविज्ञानीय, सूक्ष्म जैवविज्ञानीय अथवा रेडियोआइसोटॉप परीक्षण विधियां नियोजित की जाती हैं, एक दूसरे से अलग रखा जाएगा।
- 14.7.2 गुणवत्ता नियंत्रण प्रयोगशालाओं को इस प्रकार से डिजाइन किया जाएगा जो ऑपरेशन किए जाने के लिए उपयुक्त हों। गडबडियों एवं प्रति संदूषण से बचने के लिए पर्याप्त स्थान की व्यवस्था की जाएगी। नमूनों, संदर्भ मानकों (यदि अपेक्षित हो, क्लिंग के साथ), विलायकों, अभिकर्मकों और रिकॉर्डों के लिए पर्याप्त उपयुक्त भंडारण स्थान होगा।
- 14.7.3 प्रयोगशालाओं का डिजाइन तैयार करते समय निर्माण सामग्रियों की उपयुक्तता, धुएं से बचने एवं वायु संचालन को ध्यान में रखा जाएगा। प्रयोगशालाओं और उत्पादन क्षेत्रों के लिए वायु आपूर्ति की अलग से व्यवस्था होगी। जैवविज्ञानीय, सूक्ष्म जैवविज्ञानीय एवं रेडियोआइसोटॉप प्रयोगशालाओं के लिए अलग से वायु संचालन इकाइयां एवं अन्य प्रावधानों की आवश्यकता है।
- 14.7.4 उपकरणों की, विद्युतीय अवरोध कंपन, अत्यधिक नमी के संपर्क और अन्य बाहरी कारकों, अथवा जहां उपकरणों को अलग रखने की आवश्यकता हो, से सुरक्षा के लिए एक अलग कमरे की आवश्यकता होगी।

15. उपकरण

- 15.1 उपकरणों के परिचालन को उपयुक्त बनाने हेतु उन्हें आवश्यक रूप से स्थापित किया जाए, उनका डिजाइन बनाकर, निर्माण किया जाए, उन्हें अनुकूल बनाया जाए तथा उनका अनुरक्षण किया जाए। उपकरणों की संरचना एवं डिजाइन का उद्देश्य निश्चित रूप से गलतियों के जोखिम को न्यूनतम करना तथा प्रति-संदूषण धूल अथवा गंदगी के जमा होने और सामान्य तौर पर उत्पादों की गुणवत्ता पर प्रतिकूल प्रभाव से बचने के लिए प्रभावी स्वच्छता एवं अनुरक्षण की अनुमति देना होना चाहिए।
- 15.2 उपकरणों को इस प्रकार से स्थापित किया जाएगा जिससे किसी भी प्रकार की गलती अथवा संदूषण के जोखिम को न्यूनतम किया जा सके।
- 15.3 वस्तुओं और जहां लागू हो, प्रवाह की दिशा को दर्शाने के लिए फिक्स्ड पाइपों पर स्पष्ट रूप से लेबल लगाया जाएगा।
- 15.4 सभी सेवा पाइपवर्क और उपकरणों को पर्याप्त रूप से अंकित किया जाएगा तथा खतरनाक गैसों एवं तरल पदार्थों के लिए गैर-अंतर परिवर्तनीय कनेक्शनों अथवा एडॉप्टरों के प्रावधान पर विशेष ध्यान दिया जाएगा।
- 15.5 समुचित रेंज और नियमनिष्ठ के तुला एवं मापने के अन्य उपकरण उत्पादन तथा नियंत्रण परिचालनों के लिए उपलब्ध होंगे तथा उन्हें निर्धारित अनुसूची के अनुसार आकार दिया जाएगा।
- 15.6 उत्पादन उपकरणों को निर्धारित अनुसूची के अनुसार पूर्णरूप से साफ किया जाएगा।
- 15.7 प्रयोगशला उपकरण एवं संयंत्र की जाने वाली परीक्षण प्रक्रियाओं के अनुरूप होंगे।
- 15.8 धुले हुए, साफ एवं शुष्क उपकरणों का चयन एवं उपयोग किया जाएगा ताकि वे संदूषण का स्रोत न रहें।
- 15.9 उत्पादन के उपकरण उत्पादों के लिए किसी प्रकार का कोई जोखिम उत्पन्न नहीं करते। उत्पादन उपकरणों के हिस्से, जो उत्पाद के संपर्क में आते हैं, उन्हें किसी प्रकार से प्रतिक्रियाशील योजक अथवा अवशोषी नहीं होना चाहिए जिससे उत्पाद की गुणवत्ता प्रभावित हो।
- 15.10 उत्पादन एवं गुणवत्ता नियंत्रण क्षेत्रों से खराब उपकरणों को हटा दिया जाएगा। यदि यह संभव नहीं हो तो, इसके उपयोग से बचने के लिए इस पर स्पष्ट रूप से खराब का लेबल लगा दिया जाएगा।
- 15.11 जब भी कभी यह उपयुक्त होगा, बंद पड़े उपकरण का उपयोग किया जाएगा। जहां खुले उपकरण का उपयोग किया जाता है अथवा उपकरण को खोला जाता है, वहां संदूषण को न्यूनतम करने के लिए सावधानियां बरती जाएंगी।
- 15.12 प्रति संदूषण को रोकने के लिए विभिन्न फार्मास्यूटिकल उत्पादों के उत्पादन के लिए उपयोग की जा रही प्रक्रियाओं के बीच वैध सफाई प्रक्रियाओं के अनुसार गैर-संपर्कित उपकरणों को साफ किया जाएगा।
- 15.13 संवेदनशील उपकरणों एवं सहयोग प्रणालियों के वर्तमान ड्राइंगों को बनाए रखा जाएगा।

16. सामग्री

- 16.1 फार्मास्यूटिकल संयंत्र का मुख्य उद्देश्य सामग्री (प्रारंभिक और पैकेजिंग) के सम्मिश्रण से मरीजों के उपयोग के लिए तैयार उत्पादों का उत्पादन करना है।
- 16.2 सामग्रियों में प्रारंभिक सामग्रियां, पैकेजिंग सामग्रियां, गैसें, विलायक, प्रक्रिया सहायता अभिकर्मक और लेबलिंग सामग्री शामिल हैं।
- 16.3 ऐसी कोई भी सामग्री जिसका उपयोग सफाई, उपकरणों के लुब्रिकेशन और कीट नियंत्रण जैसे परिचालनों में किया जाता है, उत्पाद के सीधे संपर्क में नहीं आएंगे। जहां संभव होगा, स्वास्थ्य जोखिमों को न्यूनतम करने के लिए ऐसी सामग्रियों उपयुक्त श्रेणी (अर्थात् आहार श्रेणी) की होंगी।
- 16.4 आने वाले सभी सामग्रियां और तैयार उत्पादों को, जब तक उन्हें उपयोग अथवा विवरण हेतु रिलीज नहीं किया जाता, प्राप्ति अथवा संसाधन के तत्काल बाद अलग-अलग किया जाएगा।

- 16.5 बैच को अलग-अलग करने तथा पहले अवधि समाप्त होने, पहले हटाए जाने द्वारा स्टॉक परिवर्तन की अनुमति देने के लिए, सभी सामग्रियों तथा उत्पादों का निर्माता द्वारा स्थापित की गई समुचित परिस्थितियों और व्यवस्थित तरीके से भंडारण किया जाएगा।
- 16.6 फार्मास्यूटिकल उत्पादों के निर्माण में उपयोग में लाया गया जल भावी उपयोग के लिए उपयुक्त होगा। जल के उपचार के लिए वैध प्रणाली होगी जिसे भारतीय मानक ब्यूरो अथवा स्थानीय नगरपालिका, जैसा भी मामला हो, द्वारा विनिर्दिष्ट मानकों के अनुसार इसे पेययुक्त बनाने के लिए स्वयं अथवा किसी अन्य स्रोत से लिया जाएगा, जिससे फार्माकोपोइल विनिर्दिष्ट की पुष्टि करते हुए शुद्ध जल प्राप्त होगा। इस प्रकार तैयार किये गये शुद्ध जल का उपयोग धुलाई एवं सफाई परिचालनों के अलावा केवल सभी उन परिचालनों में ही किया जाएगा जहां पेयजल का उपयोग किया जा सकता है। जल का भंडारण टैंकों में किया जाएगा, जिससे जल की गुणवत्ता पर प्रतिकूल प्रभाव नहीं पड़ेगा तथा इससे सूक्ष्म जीवविज्ञानीय वृद्धि से आजादी को सुनिश्चित किया जाएगा। टैंक की सफाई आवधिक रूप से की जाएगी तथा लाइसेंसधारक द्वारा इसकी और से रिकॉर्डों का रख-रखाव किया जाएगा।
- फार्मास्यूटिकल जल प्रणालियों की डिजाइन, स्थापना और परिचालन, जिसमें सक्रिय फार्मास्यूटिकल अवयवों के उत्पादन और मात्रा निर्धारण प्रकारों जैसे विशेष आवेदनों के लिए जल के उपयोग की गुणवत्ता के बारे में मार्गदर्शन भी शामिल है, के बारे में बेहतर उत्पादन परिपाटियों को सुनिश्चित किया जाएगा।
- 16.7 प्रारंभिक सामग्री की खरीद ऐसा महत्वपूर्ण परिचालन है जिसमें उन कर्मचारियों को शामिल किया जाएगा जिन्हें उत्पादों और आपूर्तिकर्ताओं की विशेष और विस्तृत जानकारी होगी।
- 16.8 प्रारंभिक सामग्री केवल अनुमोदित आपूर्तिकर्ताओं से ही खरीदी जाएगी और, जहां संभव होगा, सीधे ही उत्पादक से खरीदी जाएगी। यह भी सिफारिश की जाती है कि प्रारंभिक सामग्री के लिए निर्माता द्वारा स्थापित विनिर्देशनों पर आपूर्तिकर्ताओं के साथ चर्चा की जाएगी। रख-रखाव, लेबलिंग और पैकेजिंग आवश्यकताओं के साथ-साथ शिकायतों और अस्वीकृत प्रक्रियाओं, जिन पर निर्माता एवं आपूर्तिकर्ता के बीच संविदात्मक रूप से सहमति बनती है, सहित संबंधित प्रारंभिक सामग्री के उत्पादन एवं नियंत्रण के सभी संवेदनशील पहलुओं के लिए यह लाभदायक है।
- 16.9 प्रत्येक खेप के लिए, न्यूनतम पर, कम से कम पैकेज और सील की सत्यता की जांच करने और आदेश, प्रदानगी नोट और आपूर्तिकर्ता के लेबलों के बीच पत्राचार करने हेतु कंटेनरों की जांच की जाएगी।
- 16.10 यह सुनिश्चित करने के लिए कि सामग्री आर्डर के अनुरूप है, आने वाली समस्त सामग्रियों की जांच की जाएगी। जहां-कहीं आवश्यक होगा, कंटेनरों को साफ किया जाएगा और यदि आवश्यक हुआ तो निर्धारित सूचना के साथ उन्हें लेबल किया जाएगा। जहां कंटेनरों पर अतिरिक्त लेबल लगाए जाते हैं, वहां मूल जानकारी को हटाया नहीं जाएगा।
- 16.11 कंटेनरों को हुई क्षति और अन्य किसी समस्या, जिससे सामग्री की गुणवत्ता पर प्रतिकूल प्रभाव पड़ सकता है उसे रिकॉर्ड किया जाएगा तथा गुणवत्ता नियंत्रण विभाग को उसकी सूचना दी जाएगी तथा उसकी जांच कराई जाएगी।
- 16.12 यदि सामग्री की एक डिलवरी विभिन्न बैचों में की जाती है, तो नमूने लेने, परीक्षण करने और निर्मुक्त करने के लिए प्रत्येक बैच को अलग-अलग माना जाएगा।
- 16.13 भंडारण क्षेत्र में प्रारंभिक सामग्री को उपयुक्त तरीके से लेबल किया जाएगा। लेबलों पर कम से कम निम्नलिखित सूचना लिखी होनी चाहिए:
- (क) जहां-कहीं लागू हो, उत्पाद का नामोदिष्ट नाम तथा आंतरिक कोड संदर्भ;
 - (ख) आपूर्तिकर्ता द्वारा दिया गया बैच नंबर और, प्राप्त होने पर, निर्माता द्वारा दिया गया लिखित बैच नंबर, यदि कोई हो, ताकि उसकी पहचान को सुनिश्चित किया जा सके;
 - (ग) घटकों की स्थिति (अर्थात् अस्पताल में अलग रखना, परीक्षण करना, निर्मुक्त करना, अस्वीकार करना, वापस करना, वापस लेना);

(घ) जहां उचित हो, समाप्ति की तिथि अथवा वह तिथि जिसके पश्चात् पुनः परीक्षण आवश्यक है। जब पूर्णतः वैध कंप्यूटरीकृत भंडारण प्रणालियों का उपयोग किया जाता है, तो लेबल पर उपरोक्त में से किसी भी जानकारी की पठनीय रूप में देने की आवश्यकता नहीं है।

- 16.14 केवल कच्चे माल का उपयोग किया जाएगा, जिसे गुणवत्ता नियंत्रण विभाग द्वारा जारी किया गया है तथा जो अपनी वैधता अवधि के भीतर हैं।
- 16.15 यदि निर्माण करने में उपयोग के लिए गुणवत्ता नियंत्रण विभाग द्वारा बिना किसी विशेष बैच परीक्षण किए हुए सक्रिय फार्मास्यूटिकल अवयवों के अलावा अन्य कोई सामग्री जारी की जाती हैं, तो वह विक्रता के अनुमोदन तथा जारी करने के लिए ऐसी सामग्री के पूर्व के परीक्षण परिणामों के सांख्यिकीय आंकड़ा विश्लेषण के आधार पर होगा।
- 16.16 प्रारंभिक सामग्री के प्रत्येक कंटेनर के घटकों की पहचान सुनिश्चित करने के लिए उपयुक्त प्रक्रियाएं अथवा उपाय होंगे। थोक कंटेनरों, जिनसे नमूने लिए गए हैं, की पहचान की जाएगी।
- 16.17 गुणवत्ता नियंत्रण विभाग द्वारा जारी केवल प्रारंभिक और उनकी मौजूदा वैधता अवधि की सामग्रियों का उपयोग किया जाएगा।
- 16.18 यह सुनिश्चित करने के लिए कि शुद्ध सामग्रियों का ठीक से वजन किया गया है अथवा उन्हें स्वच्छ एवं समुचित रूप से लेबल किए गए कंटेनरों में रखा गया है, प्रारंभिक सामग्रियों को लिखित प्रक्रिया के पश्चात् केवल नामजद व्यक्तियों द्वारा ही उपलब्ध कराया जाएगा।
- 16.19 जारी की गई प्रत्येक सामग्री और उसके भार अथवा आयतन की स्वतंत्र रूप से जांच की जाएगी तथा की गई जांच को रिकॉर्ड रखा जाएगा।
- 16.20 तैयार उत्पाद के प्रत्येक बैच के लिए जारी की गई सामग्रियों को एक साथ रखा जाएगा और उन्हें स्पष्ट रूप से लेबल किया जाएगा।
- 16.21 प्रथमिक और मुद्रित पैकेजिंग सामग्रियों की खरीद, रख-रखाव और नियंत्रण प्राथमिक सामग्रियों के अनुसार ही होगी।
- 16.22 मुद्रित पैकेजिंग सामग्रियों पर विशेष ध्यान दिया जाएगा। उनका सुरक्षित परिस्थितियों में भंडारण किया जाएगा ताकि उनकी अनधिकृत प्राप्ति की संभावना से बाहर किया जा सके। जहां-कहीं संभव होगा रोल फीड लेबलों का उपयोग किया जाएगा। कट लेबलों और दूसरी खुली हुई मुद्रित सामग्रियों का अलग बंद कंटेनरों में भंडारण किया जाएगा तथा उनकी दुलाई की जाएगी ताकि उन्हें आपस में मिलने से बचाया जा सके। अनुमोदित और प्रलेखित प्रक्रिया के पश्चात् उपयोग के लिए केवल नामजद कर्मिक द्वारा ही पैकेजिंग सामग्रियों का उपयोग किया जाएगा।
- 16.23 मुद्रित अथवा प्राथमिक पैकेजिंग सामग्री की प्रत्येक प्रदानगी अथवा बैच को एक विशेष संदर्भ संख्या अथवा पहचान चिह्न दिया जाएगा।
- 16.24 पुरानी अथवा अप्रचलित प्राथमिक पैकेजिंग सामग्री अथवा मुद्रित पैकेजिंग सामग्री को नष्ट कर दिया जाएगा तथा उसके निपटान को रिकॉर्ड किया जाएगा।
- 16.25 उपयोग किए जाने वाले सभी उत्पादों और पैकेजिंग सामग्रियों को प्रदानगी के समय पैकेजिंग निदेशों के अनुरूप गुणवत्ता, पहचान और पुष्टि के लिए पैकेजिंग विभाग द्वारा जांच की जाएगी।
- 16.26 उपयोग में लाए जाने वाले सभी कंटेनरों और संवरणों में फार्माकोपोइयल की अपेक्षाओं का अनुपालन किया जाएगा। उपयुक्त वैध परीक्षा विधियों, नमूने के आकारों, विनिर्देशनों, सफाई प्रक्रिया और विसंक्रमण प्रक्रिया, जहां-कहीं दर्शाई गई हो, यह सुनिश्चित करने के लिए कि ये पुनःक्रियाशील, योजक, अवशोषी, अथवा उस सीमा तक धुलकर बह जाने वाली नहीं हैं जिससे औषधि की गुणवत्ता अथवा शुद्धता पर अत्यधिक प्रभाव पड़ता हो, का सख्ती से अनुपालन किया जाएगा।
- 16.26.1 जब कभी बोतलों का उपयोग किया जाता है, तो सफाई संबंधी लिखित अनुसूची तैयार की जाएगी तथा उसका अनुपालन किया जाएगा। यदि बोतलों को धोने के पश्चात् उन्हें सुखाया नहीं जाता तो उन्हें शुद्ध जल अथवा इंजेक्शन में उपयोग में आने वाले जल, जैसा भी मामला हो, साफ किया जाएगा।

- 16.26.2 औषधियों की खुराकों के विभिन्न प्रकारों और श्रेणियों के लिए खंडों में दर्शाई गई आवश्यकताओं में मशीनरी, उपकरण और कंटेनरों तथा संवरणों को तैयार करने हेतु अपेक्षित परिसरों की आवश्यकताओं को शामिल नहीं किया जाता। मशीनरी, उपकरण और परिसरों की उपयुक्तता और पर्याप्तता की इस संबंध में प्रत्येक लाइसेंसधारक की आवश्यकताओं पर विचार करते हुए जांच की जाएगी।
- 16.26.3 फार्मास्यूटिकल उत्पादों में उपयोग किए जाने वाली पैकिंग सामग्री भारतीय फार्माकोपोइया में निर्धारित अपेक्षाओं के अनुरूप होगी।
- 16.27 मध्यवर्ती और थोक उत्पादों को उपयुक्त परिस्थितियों में रखा जाएगा।
- 16.28 खरीदे गए मध्यवर्ती एवं थोक उत्पादों को प्राप्त करने पर उनका रख-रखाव प्रारंभिक सामग्रियों के रख-रखाव की भांति किया जाएगा।
- 16.29 तैयार उत्पादों को अंतिम रूप से उनकी निर्मुक्ति तक अलग-अलग रखा जाएगा, जिसके पश्चात् उनका निर्माता द्वारा स्थापित परिस्थितियों के तहत उपयोगी भंडार के रूप में भंडारण किया जाएगा।
- 16.30 तैयार उत्पादों का मूल्यांकन और बिक्री के लिए उत्पादों की निर्मुक्ति हेतु अपेक्षित प्रलेखन को खंड 31, "गुणवत्ता नियंत्रण में बेहतर परिपाटियाँ" में वर्णित किया जाता है।
- 16.31 अस्वीकृत सामग्रियों और उत्पादों को उसी प्रकार से स्पष्ट रूप से अंकित किया जाएगा और उनका प्रतिबंधित क्षेत्रों में अलग से भंडारण किया जाएगा। उन्हें या तो आपूर्तिकर्ताओं को वापस कर दिया जाएगा अथवा, जहां उपयुक्त होगा, समय से या तो पुनः संसाधित किया जाएगा अथवा नष्ट कर दिया जाएगा। जो भी कार्रवाई की जाएगी, उसे प्राधिकृत अधिकारी द्वारा अनुमोदित किया जाएगा तथा रिकॉर्ड किया जाएगा।
- 16.32 अस्वीकृत उत्पादों की पुनः प्रक्रिया अथवा वसूली अपवाद स्वरूप होगी। इसकी केवल तभी अनुमति दी जाती है यदि तैयार उत्पाद की गुणवत्ता प्रभावित न हो, यदि विनिर्देशन प्राप्त किए जाएं और यदि शामिल जोखिमों का मूल्यांकन करने के पश्चात् इसे परिभाषित और अधिकृत प्रक्रिया के अनुरूप किया जाता है। पुनः प्रक्रिया अथवा वसूली का रिकॉर्ड रखा जाएगा। पुनः प्रक्रिया वाले बैच को एक नया बैच नंबर दिया जाएगा।
- 16.33 अपेक्षित गुणवत्ता मानकों की पुष्टि करते हुए सभी अथवा पूर्व के बैचों के अंशों, को उत्पादन की परिभाषित अवस्था में उसी उत्पाद के बैच में शामिल करना समय से पूर्व प्राधिकृत होगा। यह वसूली वैधता अवधि पर पड़ने वाले किसी भी संभावित प्रभाव सहित, शामिल जोखिमों का मूल्यांकन करने के पश्चात् परिभाषित प्रक्रिया के अनुसार की जाएगी। वसूली को रिकॉर्ड किया जाएगा।
- 16.34 ऐसे किसी भी तैयार उत्पाद जिसे पुनः संसाधित किया गया है, पुनः प्रक्रियाशील बनाया गया है अथवा जिनमें पुनः प्राप्त किया गया उत्पाद शामिल किया गया है, की अतिरिक्त जांच की आवश्यकता पर गुणवत्ता नियंत्रण विभाग द्वारा विचार किया जाएगा।
- 16.35 पुनः प्राप्त किए गए उत्पादों के संबंध में जब तक कोई निर्णय नहीं हो जाता, तब तक उन्हें चिन्हित कर एक अलग सुरक्षित क्षेत्र में रखा जाएगा। यह निर्णय जितना जल्दी संभव होगा, किया जाएगा।
- 16.36 बाजार से वापस आने वाले उत्पादों को नष्ट कर दिया जाएगा, जब तक यह सुनिश्चित नहीं हो जाता कि उनकी गुणवत्ता संतोषजनक है; ऐसे मामलों में उनकी पुनः बिक्री अथवा फिर से लेबलिंग करने पर विचार किया जा सकता है अथवा लिखित प्रक्रिया के अनुसार गुणवत्ता नियंत्रण की कार्रवाई द्वारा उनका सख्ती से मूल्यांकन करने के पश्चात् ही उन पर वैकल्पिक कार्रवाई की जा सकती है। उत्पाद की प्रकृति, यदि आवश्यक हो तो, कोई विशेष भंडार परिस्थितियों, उसकी स्थिति और पूर्ववृत्त और इसके जारी होने के पश्चात् समाप्त हुई अवधि को इसके मूल्यांकन में ध्यान में रखा जाएगा। जहां-कहीं उत्पाद की गुणवत्ता पर कोई संदेह पैदा होगा, उसे पुनः जारी करने अथवा पुनः उपयोग करने के लिए उपयुक्त नहीं समझा जाएगा। की गई किसी भी कार्रवाई को समुचित रूप से रिकॉर्ड किया जाएगा।
- 16.37 अभिकर्मकों और कल्चर मीडिया की प्राप्ति और तैयारी के लिए रिकॉर्ड रखा जाएगा।

- 16.38 प्रयोगशाला में बनाए गए अभिकर्मकों को लिखित प्रक्रियाओं के अनुसार एवं समुचित रूप से लेबलिंग करके तैयार किया जाएगा। लेबल पर सांद्रता, मानकीकरण कारक, वैधता अवधि, पुनः मानकीकरण की नियत तिथि और भंडारण अवस्थाओं को अंकित किया जाएगा। लेबल पर अभिकर्मक तैयार करने वाले व्यक्ति द्वारा हस्ताक्षर किए जाएंगे और तारीख अंकित की जाएगी।
- 16.39 कल्चर मीडिया को तैयार करते समय और उसका उपयोग करते समय प्रत्येक बार उसकी उपयुक्तता को सत्यापित करने के लिए धनात्मक और ऋणात्मक दोनों की प्रकार के नियंत्रणों को लागू किया जाएगा। धनात्मक नियंत्रणों में उपयोग किए गए इनोकुलम का आकार अपेक्षित संवेदनशीलता के लिए उपयुक्त होगा।

17. संदर्भ मानक

- 17.1 जब कभी सरकारी संदर्भ मानक होंगे उनका उपयोग किया जाएगा।
- 17.2 भारतीय फार्माकोपोइया संदर्भ मानकों को भारतीय फार्माकोपोइया आयोग से खरीद की जाएगी।
- 17.3 सरकारी संदर्भ मानकों का उपयोग केवल समुचित विनिबंध में वर्णित प्रयोजन के लिए ही किया जाएगा।
- 17.4 निर्माता द्वारा तैयार किए गए संदर्भ मानकों की सरकारी मानकों की तरह ही जांच की जाएगी, उन्हें जारी किया जाएगा और उनका भंडारण किया जाएगा उन्हें एक सुरक्षित स्थान पर नामजद अधिकारी की जिम्मेदारी में रखा जाएगा।
- 17.5 द्वितीयक अथवा लागू मानकों को उपयुक्त परीक्षणों को लागू कर स्थापित किया जा सकता है तथा उनके मानकीकरण को सुनिश्चित करने के लिए नियमित अंतराल पर उनकी जांच की जा सकती है।
- 17.6 संदर्भ मानकों को कम से कम निम्नलिखित सूचना के साथ उचित रूप में लेबल किया जाएगा:
- (क) सामग्री का नाम;
 - (ख) बैच अथवा लॉट नंबर और नियंत्रण नंबर;
 - (ग) तैयार करने की तारीख;
 - (घ) वैधता अवधि;
 - (ङ) क्षमता;
 - (च) भंडार की परिस्थितियां।
- 17.7 सभी आंतरिक संदर्भ मानकों, जब भी उपलब्ध होंगे प्रारंभ में और उसके पश्चात् नियमित अंतरालों पर को किसी सरकारी संदर्भ मानक के अनुसार मानकीकृत किया जाएगा।
- 17.8 सभी संदर्भ मानकों का भंडारण किया जाएगा और उनका इस प्रकार उपयोग किया जाएगा जिसका उनकी गुणवत्ता पर प्रतिकूल प्रभाव नहीं पड़ेगा।

18. अपशिष्ट सामग्री

- 18.1 निपटान के लिए प्रतीक्षारत अपशिष्ट सामग्री के उचित एवं सुरक्षित भंडारण के लिए प्रावधान किया जाएगा। विषाक्त पदार्थों और ज्वलनशील सामग्रियों का समुचित रूप से डिज़ाइन किए गए अलग बंद अल्मारियों में भंडारण किया जाएगा।
- 18.2 अपशिष्ट सामग्री को इकट्ठा करने की अनुमति नहीं दी जाएगी। इसे भवनों से बाहर एकत्रण स्थानों पर ले जाने के लिए उपर्युक्त पात्रों में एकत्र किया जाएगा तथा उसका नियमित एवं बारंबार अंतरालों पर सुरक्षित और स्वच्छ तरीके से निपटान किया जाएगा।
- 18.3 उत्पादन क्षेत्र से सीवेज और निस्सारी (ठोस, तरल व गैस) का निपटान पर्यावरण प्रदूषण नियंत्रण बोर्ड की अपेक्षाओं की पुष्टि के अनुरूप किया जाएगा।
- 18.4 सभी जीवविज्ञानीय अपशिष्ट को जीवविज्ञानीय अपशिष्ट (प्रबंधन और रख-रखाव) नियमावली, 2016 के प्रावधानों के अनुरूप नष्ट किया जाएगा।

18.5 कृतकनाशकों, कीटनाशकों, धुआं करने वाले पदार्थों और स्वच्छता सामग्रियों की उपकरणों, प्रारंभिक सामग्रियों, पैकेजिंग सामग्रियों, प्रक्रियाधीन सामग्रियों अथवा तैयार उत्पादों को संदूषित करने की अनुमति नहीं दी जाएगी।

19. प्रलेखन

19.1 प्रमुख

अच्छा प्रलेखन गुणवत्तापूर्ण आश्वासन प्रणाली का एक अहम भाग है और इसलिए अच्छी निर्माण परिपाटियों के सभी पहलुओं पर यह लागू होता है। इसका उद्देश्य सभी सामग्रियों और उत्पादन एवं नियंत्रण की विधियों के लिए विनिर्देशनों और प्रक्रियाओं को परिभाषित करना; यह सुनिश्चित करना विक्री के लिए औषधि का बैच जारी किया जाए अथवा नहीं इसका निर्णय करने के लिए क्या अपेक्षित समस्त जानकारी प्राधिकृत व्यक्तियों के पास उपलब्ध है; प्रलेखित साक्ष्य, खोज करने लायक बनाने और रिकॉर्ड एवं लेखापरीक्षित रिपोर्ट जो जांच की अनुमति देगी, की मौजूदगी सुनिश्चित करना है। यह वैधीकरण, समीक्षा और सांख्यिकीय विश्लेषण के लिए आवश्यक आंकड़ों की उपलब्धता को सुनिश्चित करता है। दस्तावेजों की डिज़ाइन और उनका उपयोग निर्माता पर निर्भर करता है। कुछ मामलों में नीचे वर्णित कुछ अथवा सभी दस्तावेजों को एक साथ लाया जा सकता है, परंतु आमतौर पर वे अलग-अलग होंगे।

19.2 सामान्य

- 19.2.1 दस्तावेजों का डिज़ाइन सावधानी से तैयार किया जाएगा, उनकी समीक्षा की जाएगी तथा उन्हें वितरित किया जाएगा। वे उत्पादन एवं लाइसेंसों के संगत भागों की अनुपालना करेंगे।
- 19.2.2 दस्तावेजों को उपयुक्त जिम्मेदार व्यक्तियों द्वारा अनुमोदित किया जाएगा तथा उन पर हस्ताक्षर कर तारीख डाली जाएगी। किसी भी दस्तावेज को बिना किसी प्राधिकार एवं अनुमोदन के बदला नहीं जाएगा।
- 19.2.3 दस्तावेजों के अंतर्विषय स्पष्ट होंगे: शीर्षक स्वरूप तथा प्रयोजन का स्पष्ट रूप से उल्लेख किया जाएगा। उन्हें क्रमानुसार रखा जाएगा तथा उनकी आसानी से जांच की जा सकेगी। दोबारा तैयार किए गए दस्तावेज स्पष्ट एवं पठनीय होंगे। मुख्य दस्तावेजों में से कार्यदस्तावेज तैयार करने में पुनः तैयार करने की प्रक्रिया के माध्यम से की जाने वाली किसी भी गलती की अनुमति नहीं होगी।
- 19.2.4 दस्तावेजों की नियमित रूप से समीक्षा की जाएगी तथा उन्हें अद्यतन रखा जाएगा। जब किसी दस्तावेज में संशोधन किया गया हो तो अधिक्रमित पाठ के असावधानीपूर्ण उपयोग से बचने के लिए एक पद्धति मौजूद होगी। अधिक्रमित दस्तावेजों को विशेष समयावधि के लिए रखा जाएगा।
- 19.2.5 यदि दस्तावेजों के लिए आंकड़ों की प्रविष्टि की आवश्यकता होगी तो, ये प्रविष्टियां स्पष्ट, पठनीय और अमिट होंगे। इस प्रविष्टियों के लिए पर्याप्त स्थान की व्यवस्था की जाएगी।
- 19.2.6 दस्तावेज में कोई भी परिवर्तन करने पर उस पर हस्ताक्षर कर तारीख डाली जाएगी; यह परिवर्तन इस प्रकार किया जाएगा ताकि मूल जानकारी को पढ़ा जा सके। जहां कहीं उचित होगा, परिवर्तन करने के कारण को रिकॉर्ड किया जाएगा।
- 19.2.7 जब कभी कोई कार्रवाई की जाएगी तो उसका रिकॉर्ड इस प्रकार रखा जाएगा अथवा पूरा किया जाएगा ताकि फार्मास्यूटिकल उत्पादों की निर्माण से संबंधित महत्वपूर्ण क्रियाकलापों का पता लगाया जा सके। तैयार उत्पादों की वैधता तिथि की समाप्ति के उपरांत कम से कम एक वर्ष तक रिकॉर्ड को रखा जाएगा।
- 19.2.8 आंकड़ों (और भंडारण हेतु रिकॉर्डों) को इलेक्ट्रॉनिक आंकड़ा संसाधन प्रणालियों द्वारा अथवा फोटोग्राफी द्वारा अथवा दूसरे विश्वसीनय तरीके से रिकॉर्ड किया जा सकता है। प्रधान सूत्रों तथा उपयोग में लाई जाने वाली पद्धति से संबंधित विस्तृत एसओपी उपलब्ध होंगे तथा रिकॉर्डों की यथार्थता की जांच की जाएगी। यदि प्रलेखन का रख-रखाव इलेक्ट्रॉनिक आंकड़ा-संसाधन विधियों द्वारा किया जाता है, तो कंप्यूटर प्रणाली में आंकड़ों की प्रविष्टि करने अथवा उनमें संशोधन करने के लिए केवल अधिकृत व्यक्ति ही योग्य होंगे, तथा उनमें किए गए परिवर्तनों और लोपों का रिकॉर्ड रखा जाएगा; पासवर्ड अथवा अन्य तरीकों से एक्सेस को प्रतिबंधित किया जाएगा तथा संवेदनशील आंकड़ों

की प्रविष्टि की स्वतंत्र रूप से जांच की जाएगी। इलैक्ट्रॉनिक तरीके से स्टोर किए गए बैच रिकॉर्डों को मैग्नेटिक टेप, माइक्रोफिल्म, इलैक्ट्रॉनिक डिस्क, पेपर प्रिंटआउटों पर बैक-अप को अंतरित करके अथवा अन्य तरीकों से सुरक्षित किया जाएगा। विशेष रूप से यह महत्वपूर्ण है कि, प्रतिधारण की अवधि के दौरान, आंकड़े सहज रूप से उपलब्ध हों।

19.2.9 स्थल की मुख्य फाईल तैयार की जाएगी तथा उसे इस भाग में संलग्न परिशिष्ट-1 के अनुसार अद्यतन रखा जाएगा।

19.3 अपेक्षित दस्तावेज

19.3.1 लेबल

19.3.1.1 कंटेनरों, उपकरणों अथवा परिसरों में लगाए गए लेबल साफ, स्पष्ट होंगे। स्थिति (अर्थात् संगरोधित, स्वीकृत, अस्वीकृत एवं साफ) को दर्शाने के लिए रंगों का उपयोग करने हेतु लेबलों पर शब्द लिखने के अलावा यह अक्सर लाभदायक होता है।

19.3.1.2 सभी तैयार औषधियों की पहचान कम से कम निम्नलिखित सूचना वाले लगाए गए लेबलों से की जाएगी:

(क) औषधियों का नाम;

(ख) प्रत्येक औषधि का मूल्य तथा निबल अंतवस्तुओं (अर्थात् खुराक ईकाइयों की संख्या भार, आयात) का विवरण दर्शाने हेतु सक्रिय अवयवों (यदि लागू हो, आईएनएन सहित) की सूची;

(ग) निर्माता द्वारा निर्धारित किया गया बैच नंबर;

(घ) कोड रहित फॉर्म में वैधता समाप्ति की तिथि और उत्पादन की तिथि;

(ङ) भंडारण की कोई विशेष परिस्थितियां एवं रख-रखाव सावधानियां जो आवश्यक हों;

(च) उपयोग के लिए निर्देश एवं चेतावनियां तथा सावधानियां जो आवश्यक हों;

(छ) निर्माता अथवा कंपनी तथा उत्पादन को बाजार में लाने के लिए उत्तरदायी व्यक्ति का नाम एवं पता।

19.3.1.3 संदर्भ मानकों के लिए, लेबल और/अथवा साथ लगे दस्तावेज क्षमता अथवा सांद्रता, उत्पादन की तिथि, वैधता समाप्ति तिथि, प्रथम बार खोलने, भंडार परिस्थितियों एवं नियंत्रण नंबर की तारीख जैसा भी उचित हो।

19.3.2 विनिर्देशन और परीक्षण प्रक्रियाएं

19.3.2.1 दस्तावेजों में वर्णित परीक्षण प्रक्रियाओं को नेमी परीक्षण के लिए अपनाने से पूर्व ये प्रक्रियाएं उपलब्ध सुविधाओं और उपकरण के परिपेक्ष्य में वैध होंगी।

19.3.2.2 प्रारंभिक और पैकेजिंग सामग्रियों तथा तैयार उत्पादों के लिए पहचान अंतर्विषय, शुद्धता तथा गुणवत्ता सहित समुचित रूप से प्राधिकृत एवं दिनांकित विनिर्देशन होंगे; जहां उपयुक्त होगा वे मध्यवर्ती अथवा थोक उत्पादों के लिए भी उपलब्ध होंगे। उत्पादन में उपयोग किए गए जल, विलायकों तथा अभिकर्मकों (अर्थात् अम्लों और क्षारकों) के विनिर्देशनों को शामिल किया जाएगा।

19.3.2.3 प्रत्येक विनिर्देशन को अनुमोदित किया जाएगा, हस्ताक्षर किया जाएगा तथा उस पर तारीख डाली जाएगी और उनका क्यूसी अथवा क्यूए यूनिटों द्वारा रख-रखाव किया जाएगा। प्रारंभिक सामग्रियों के लिए विनिर्देशन, मध्यवर्ती, थोक तैयार उत्पाद और पैकेजिंग सामग्रियां।

19.3.2.4 भारतीय फार्माकोपिया अथवा अन्य सरकारी फार्माकोपिया के नए संस्करणों की अनुपालना के लिए विनिर्देशनों में आवधिक संशोधन किया जाना अपेक्षित है।

19.3.2.5 फार्माकोपिया, संदर्भ मानक, संदर्भ स्पेक्ट्रा और अन्य संदर्भ सामग्रियां गुणवत्ता नियंत्रण प्रयोगशाला में उपलब्ध होंगी।

19.3.3 प्रारंभिक और पैकेजिंग सामग्रियों का विनिर्देशन

19.3.3.1 प्रारंभिक, प्राथमिक और मुद्रित पैकेजिंग सामग्रियों के लिए विनिर्देशन, यदि लागू हो, सामग्रियों का ब्यौरा उपलब्ध कराएंगे, जिसमें निम्नलिखित शामिल होंगे:

- (क) नामोदिष्ट नाम (यदि लागू हो, आईएनएन) और आंतरिक कोड संदर्भ;
- (ख) संदर्भ, यदि कोई हो, फार्माकोपीअल मोनोग्राफ;
- (ग) स्वीकार्यता सीमाओं के साथ गुणवत्तापूरक और मात्रात्मक अपेक्षाएं।

19.3.3.2 कंपनी की प्रैक्टिस के आधार पर विनिर्देशन दूसरे आंकड़ों को भी जोड़ा जा सकता है, जैसे कि:

- (क) सामग्रियों का आपूर्तिकर्ता और मूल उत्पादकर्ता;
- (ख) मुद्रित सामग्रियों का नमूना;
- (ग) नमूने लेने तथा परीक्षण के लिए निर्देश, अथवा उत्पादनकर्ताओं के लिए संदर्भ;
- (घ) भंडार परिस्थितियां और सावधानियां;
- (ङ) पुनः जांच से पहले भंडारण की अधिकतम अवधि।

19.3.3.3 पैकेजिंग सामग्री विनिर्देशनों की पुष्टि करेगी तथा वह उसमें निहित सामग्री और/ अथवा विनिर्देशन की अनुपालन और कमियों के साथ-साथ पहचान चिह्नों की सत्यता हेतु सामग्री की जांच की जाएगी।

19.3.3.4 परीक्षण प्रक्रियाओं की व्याख्या करने वाले दस्तावेज उसकी स्थायित्वता द्वारा किए गए निर्धारण के अनुसार प्रत्येक प्रारंभिक सामग्री की पुनः जांच करने के लिए अपेक्षित बारंबारता का उल्लेख करेंगे।

19.3.4 मध्यवर्ती और थोक उत्पादों के विनिर्देश

19.3.4.1 मध्यवर्ती एवं थोक उत्पादों के लिए विनिर्देश उपलब्ध होंगे। ये विनिर्देश प्रारंभिक सामग्रियों अथवा तैयार उत्पादों जैसा भी उचित हो, के विनिर्देशों के अनुरूप होंगे।

19.3.5 तैयार उत्पादों के विनिर्देश

19.3.5.1 तैयार उत्पादों के विनिर्देशों में शामिल होंगे:

- (क) उत्पाद का नामित नाम और कोड संदर्भ, जहां लागू हो;
- (ख) सक्रिय अवयव(वों) का नामित नाम (यदि लागू हो, आईएनएन के साथ);
- (ग) सूत्र अथवा सूत्र का संदर्भ यदि किसी फार्माकोपिया में उपलब्ध कराया गया हो;
- (घ) खुराक प्रकार का विवरण और पैकिंग का विवरण;
- (ङ) नमूना लेने और परीक्षण करने के निर्देश अथवा प्रक्रियाओं का संदर्भ;
- (च) गुणावत्ता और मात्रात्मक आवश्यकताएं, स्वीकार्यता सीमाओं सहित;
- (छ) भंडारण परिस्थितियां और सावधानियां, जहां लागू हो;
- (ज) वैधता अवधि।

19.3.6 मास्टर फॉर्मूला रिकार्ड्स

19.3.6.2 प्रत्येक उत्पाद के लिए औपचारिक रूप से प्राधिकृत मास्टर फॉर्मूला होगा।

- (क) उत्पाद का नाम, उसके विनिर्देशन से संबंधित उत्पाद संदर्भ के साथ;
- (ख) खुराक आकार, उत्पाद की क्षमता और बैच आकार का ब्यौरा;

- (ग) उपयोग में लाई जाने वाली सभी प्रारंभिक सामग्रियों की सूची (यदि लागू हो, आईएनएन के साथ) नामित नाम और संदर्भ जो कि उस सामग्री के लिए उक्त है, का उपयोग करते हुए वर्णित प्रत्येक की राशि सहित (संसाधित करने की प्रक्रिया में मिटने वाले किसी भी पदार्थ दर्शाया जाएगा);
- (घ) स्वीकार्य सीमाओं के साथ प्रत्यक्षित अंतिम लब्धि और संगत मध्यवर्ती लब्धियों, का विवरण जहां लागू हों,
- (ङ) संसाधन स्थान का विवरण और उपयोग में लाए जाने वाले मुख्य उपकरण;
- (च) तैयारी करने के लिए उपयोग करने हेतु विधियां अथवा विधियों के संदर्भ और संवेदनशील उपकरण अर्थात् सफाई (विशेषरूप से उत्पाद में परिवर्तन होने के पश्चात्) जोड़ने, अंशशोधन, विसंक्रमण, उपयोग का परिचालन करना;
- (छ) विस्तृत क्रमवार संसाधन अनुदेश (अर्थात् सामग्रियों, उपचार पूर्व, सामग्रियों मिश्रित करने, मिश्रण समय, तापमानों का क्रम की जांच करना);
- (ज) किसी भी प्रक्रियाधीन नियंत्रणों के लिए उनकी सीमाओं सहित अनुदेश;
- (झ) जहां आवश्यक हो, कंटेनर, लेबल करने, और किसी विशेष भंडारण परिस्थितियों सहित उत्पादों के भंडारण की आवश्यकताएं;
- (ञ) ली जाने वाली कोई विशेष सावधानियां;
- (ट) मध्यवर्ती एवं प्रक्रियाधीन सामग्री के लिए अनुमत्य धारित समय।

19.3.7 पैकेजिंग अनुदेश

19.3.7.1 प्रत्येक उत्पाद, पैक आकार और प्रकार के लिए औपचारिक रूप से अधिकृत पैकेजिंग अनुदेश मौजूद होंगे। इसमें सामान्यतः शामिल होंगे अथवा संदर्भ होगा:

- (क) उत्पाद का नाम;
- (ख) उसका फार्मास्यूटिकल प्रकार, क्षमता का विवरण और जहां लागू हो, लागू करने की विधि;
- (ग) अंतिम कंटेनर में उत्पाद की संख्या, भार अथवा आयतन की शर्तों के तहत दिखाया गया पैक आकार;
- (घ) प्रत्येक पैकेजिंग सामग्री के लिए विनिर्देशनों से संबंधित कोड अथवा संदर्भ संख्या के साथ मात्राओं, आकारों और प्रकारों सहित मानक बैच आकार के लिए अपेक्षित समस्त पैकेजिंग सामग्रियों की संपूर्ण सूची;
- (ङ) जहां उचित हो, संगत मुद्रित पैकेजिंग सामग्रियों और नमूनों के उदाहरण का बैच नंबर और समाप्ति तिथि अंकित की गई हो, को दर्शाते हुए;
- (च) पैकेजिंग परिचालनों से पूर्व तथा उसके पश्चात् लाईन मंजूरी सुनिश्चित करने के लिए पैकेजिंग क्षेत्र और उपस्कर की बारीकी से जांच करने सहित बरती जाने वाली विशेष सावधानियां;
- (छ) किसी भी महत्वपूर्ण सहायक परिचालनों और उपयोग में लाए जाने वाले उपकरणों सहित पैकेजिंग परिचालन का विवरण;
- (ज) नमूने लेने और स्वीकार्य सीमाओं के लिए अनुदेशों के साथ प्रक्रियाधीन नियंत्रणों का ब्यौरा।

19.3.8 बैच संसाधन रिकॉर्ड

19.3.8.1 संसाधित किए गए प्रत्येक बैच के लिए बैच संसाधन रिकॉर्ड रखा जाएगा। यह रिकॉर्ड के बारे में वर्तमान में अनुमोदित किए गए विनिर्देशनों के संगत भागों पर आधारित होगा। ऐसे रिकॉर्डों को तैयार करने की विधि को गलतियों से बचने के लिए डिज़ाइन किया जाएगा। (कॉपी करने वाले अथवा वैध कंप्यूटर कार्यक्रमों की सिफारिश की जाती है। अनुमोदित दस्तावेजों से नकल करने से बचा जाएगा।)

- 19.3.8.2 किसी प्रक्रिया को प्रारंभ करने से पूर्व इसकी जांच की जाएगी कि उपकरण और कार्य स्थल पिछले उत्पादों एवं दस्तावेजों मुक्त है अथवा नियोजित प्रक्रिया के लिए अनावश्यक सामग्रियां तथा उपकरण उपयोग के लिए साफ एवं उपयुक्त है। इस जांच को रिकॉर्ड किया जाएगा।
- 19.3.8.3 प्रक्रिया के दौरान, किए जाने वाले प्रत्येक कार्य के पश्चात् निम्नलिखित जानकारी को रिकॉर्ड किया जाएगा तथा कार्य पूरा होने के पश्चात् रिकॉर्ड पर तारीख अंकित की जाएगी और प्रक्रिया के परिचालन के लिए उत्तरदायी व्यक्ति द्वारा उस पर हस्ताक्षर किए जाएंगे:
- (क) उत्पाद का नाम;
 - (ख) निर्माण किए जा रहे बैच का नंबर;
 - (ग) महत्वपूर्ण मध्यवर्ती चरणों को प्रारंभ करने और उत्पादन पूरा होने की तिथियां और समय;
 - (घ) उत्पादन के प्रत्येक चरण के लिए उत्तरदायी व्यक्ति का नाम;
 - (ङ) उत्पादन की विभिन्न महत्वपूर्ण अवस्थाओं पर परिचालकों के आद्याक्षर और जहां उचित हो, उन व्यक्ति(यों) के आद्याक्षर जिन्होंने इन प्रत्येक परिचालनों (अर्थात् भारमापन) की जांच की है;
 - (च) वास्तव में भारमापी गई प्रत्येक प्रारंभिक सामग्री का बैच नंबर और/अथवा विश्लेषणात्मक नियंत्रण नंबर और मात्रा (पुनःप्राप्त की गई अथवा पुनः संसाधित शामिल की गई सामग्री के बैच नंबर और राशि सहित);
 - (छ) कोई संगत संसाधन परिचालन अथवा परिणाम और उपयोग किया गया मुख्य उपकरण;
 - (ज) मध्यवर्ती और प्रक्रियाधीन सामग्री के लिए अनुमत्य धारक समय;
 - (झ) निष्पादित प्रक्रियाधीन नियंत्रण, उन्हें निष्पादित करने वाले व्यक्ति(यों) के आद्याक्षर और प्राप्त परिणाम;
 - (ञ) प्रत्याशित लब्धि से महत्वपूर्ण परिवर्तन हेतु टिप्पणियों अथवा स्पष्टीकरणों के साथ उत्पादन (लब्धि) की विभिन्न एवं संगत अवस्थाओं में प्राप्त किए गए उत्पाद की राशि;
 - (ट) मास्टर फार्मूले से किसी परिवर्तन के लिए हस्ताक्षरित प्राधिकार के साथ विवरण सहित विशेष समस्याओं पर टिप्पणियां।

19.3.9 बैच पैकेजिंग रिकॉर्ड

- 19.3.9.1 संसाधित किए गए प्रत्येक बैच अथवा पार्ट बैच के लिए बैच पैकेजिंग रिकॉर्ड रखा जाएगा। यह पैकेजिंग के अनुमोदित अनुदेशों के संगत भागों पर आधारित होगा तथा त्रुटियों से बचने के लिए ऐसे रिकॉर्डों को तैयार करने के तरीकों को डिजाइन किया जाएगा। (कॉपी करने वाले अथवा वैध कंप्यूटर कार्यक्रमों की सिफारिश की जाती है। अनुमोदित दस्तावेजों की नकल करने से बचा जाएगा।
- 19.3.9.2 कोई भी पैकेजिंग ऑपरेशन प्रारंभ करने से पूर्व, इसकी जांच की जाएगी कि उपकरण और कार्यस्थल पहले उत्पादों, प्रलेखनों से मुक्त है अथवा नियोजित पैकेजिंग परिचालनों के लिए सामग्रियों की आवश्यकता नहीं है और यह कि उपकरण साफ है तथा उपयोग के लिए उपयुक्त है। इन जांचों को रिकॉर्ड किया जाएगा:
- (क) उत्पाद का नाम, बैच नंबर और पैक किए जाने वाले थोक उत्पाद की मात्रा के साथ-साथ तैयार उत्पाद का बैच नंबर और नियोजित मात्रा जो प्राप्त की जाएगी, वास्तव में प्राप्त की गई मात्रा एवं समाधान;
 - (ख) पैकेजिंग परिचालनों की तारीख(खों) और समय;
 - (ग) पैकेजिंग ऑपरेशन करने वाले उत्तरदायी व्यक्ति का नाम;
 - (घ) विभिन्न महत्वपूर्ण कार्यों को करने वाले परिचालकों के आद्याक्षर;
 - (ङ) पैकेजिंग अनुदेशों के साथ पहचान एवं पुष्टि के लिए की गई जांच, प्रक्रियाधीन नियंत्रणों के परिणामों सहित,

- (च) किए गए पैकेजिंग ऑपरेशनों का विवरण, उपकरण के संदर्भ और उपयोग की गई पैकेजिंग लाइनों सहित और जब आवश्यक हो, उत्पाद को यदि वह खाला हुआ है, रखने के लिए अनुदेश अथवा वापस किए जाने वाले उत्पाद, जिसे भंडार क्षेत्र के लिए पैक नहीं किया गया है, का रिकॉर्ड;
- (छ) जब कभी संभव हो, उपयोग किए गए मुद्रित पैकेजिंग सामग्रियों के नमूने मुद्रण सहित, और बैच नंबर समाप्ति तिथि तथा किसी अतिरिक्त अधिमुद्रण की नियमित जांच (जहां उचित हो);
- (ज) उचित व्यक्ति द्वारा लिखित प्राधिकार के साथ पैकेजिंग अनुदेशों में किसी प्रकार के परिवर्तन के विवरण सहित, किसी भी समस्या विशेष पर टिप्पणियां;
- (झ) मात्राएं और संदर्भ संख्या अथवा जारी किए गए, उपयोग किए गए, नष्ट किए गए या भंडार में वापस की गई सभी मुद्रित पैकेजिंग सामग्रियां तथा थोक उत्पाद की पहचान एवं पर्याप्त समाधान की अनुमति हेतु प्राप्त किए गए उत्पाद की मात्रा।

19.3.10 मानक प्रचालन प्रक्रियाएं और रिकॉर्ड्स

19.3.10.1 मानक प्रचालन प्रक्रियाएं (इसमें इसके पश्चात् इसे एसओपी कहा जाएगा) की गई कार्यवाहियों के संबंधित रिकॉर्ड अथवा जहां उचित हो, पहुंचे गए निर्णय इसके लिए उपलब्ध होंगे:

- (क) उपकरण एकत्रण एवं वैधीकरण;
- (ख) विश्लेषणात्मक उपकरण एवं अंशशोधन;
- (ग) अनुरक्षण, सफाई एवं स्वच्छीकरण;
- (घ) अर्हता, प्रशिक्षण, पोषाक एवं स्वास्थ्य-विज्ञान;
- (ङ) पर्यावरणीय मॉनिटरिंग;
- (च) कीट नियंत्रण;
- (छ) शिकायतें;
- (ज) वापस बुलाना;
- (झ) वापसियां।

19.3.10.2 प्रारंभिक सामग्री और प्राथमिक एवं मुद्रित पैकेजिंग सामग्री की प्राप्ति हेतु एसओपी और रिकॉर्ड होगा।

19.3.10.3 प्राप्ति के रिकॉर्डों में शामिल होंगे:

- (क) प्रदानगी नोट एवं कंटेनरों पर सामग्री का नाम;
- (ख) यदि (क) से भिन्न है तो सामग्री का "इन-हाऊस" नाम और/अथवा कोड;
- (ग) प्राप्ति की तारीख;
- (घ) आपूर्तिकर्ता का नाम और, यदि संभव हो, निर्माता का नाम;
- (ङ) निर्माता का बैच अथवा संदर्भ संख्या;
- (च) प्राप्ति हुए कंटेनरों की कुल मात्रा और संख्या;
- (छ) प्राप्ति के पश्चात् दिया गया बैच नंबर;
- (ज) कोई संगत टिप्पणी (अर्थात् कंटेनरों की स्थिति)।

19.3.10.4 प्रारंभिक सामग्रियों, पैकेजिंग सामग्रियों तथा अन्य सामग्रियों का आंतरिक लेबलिंग, संगरोधन और भंडार के लिए यथानुसार एसओपी की जाएगी।

- 19.3.10.5 प्रत्येक उपकरण तथा उपकरण के हिस्से (अर्थात् उपयोग, अंशशोधन, सफाई एवं अनुरक्षण) के लिए एसओपी उपलब्ध होगी तथा उसे उपकरण के समीप रखा जाएगा।
- 19.3.10.6 नमूने लेने हुए एसओपी होगी जो नमूने एकत्रण के लिए अधिकृत व्यक्ति(यों) का उल्लेख करेगी।
- 19.3.10.7 नमूने एकत्रण के अनुदेशों में शामिल होंगे:
- (क) नमूना एकत्रण की विधि एवं नमूना एकत्रण योजना;
 - (ख) उपयोग किए जाने वाले उपकरण;
 - (ग) सामग्री में होने वाले संदूषण अथवा उसकी गुणवत्ता में होने वाली किसी भी गिरावट से बचने के लिए उठाई जाने वाली कोई भी सावधानियां;
 - (घ) लिए जाने वाले नमूने(नों) की संख्या;
 - (ङ) नमूने के किसी अपेक्षित उप-मंडल के लिए अनुदेश;
 - (च) उपयोग किए जाने वाले नमूना कंटेनर(रों) का प्रकार, और क्या वे अपूतित नमूना एकत्रण के लिए हैं अथवा सामान्य नमूना एकत्रण और लेबल करने के लिए;
 - (छ) उठाई जाने वाली कोई भी विशेष सावधानियां, विशेषरूप से जीवाणुहीन अथवा हानिकारक सामग्री के नमूने एकत्र करने के संबंध में।
- 19.3.10.8 वहां एक एसओपी होगी जिसमें, यह सुनिश्चित करने के उद्देश्य से कि मध्यवर्ती, थोक अथवा तैयार उत्पाद के प्रत्येक बैच की विशेष बैच नंबर से पहचान की जाती है, बैच (लॉट) नंबर पद्धति का विस्तृत ब्यौरा होगा।
- 19.3.10.9 बैच नंबर व्यवस्था के लिए एसओपी जिन्हें संसाधन अवस्था में लागू किया जाता है तथा संबंधित पैकेजिंग चरण एक दूसरे से संबंधित होंगे।
- 19.3.10.10 बैच नंबर व्यवस्था के लिए एसओपी यह सुनिश्चित करेंगे कि समान बैच नंबरों का बार-बार उपयोग नहीं किया जाएगा; यह पुनः संसाधन पर भी लागू होता है।
- 19.3.10.11 बैच नंबर के आबंटन को तत्काल लॉग-बुक में रिकॉर्ड किया जाएगा। रिकॉर्ड में कम से कम आबंटन की तारीख उत्पाद की पहचान और बैच के आकर को शामिल किया जाएगा।
- 19.3.10.12 उत्पादन के विभिन्न चरणों में सामग्रियों और उत्पादों के परीक्षण के लिए लिखित प्रक्रियाएं होंगी। किए गए परीक्षणों को रिकॉर्ड किया जाएगा।
- 19.3.10.13 विश्लेषण रिकॉर्डों में कम से कम निम्नलिखित आंकड़ों को शामिल किया जाएगा:
- (क) सामग्री अथवा उत्पाद का नाम, जहां लागू हो, खुराक की फार्म;
 - (ख) बैच नंबर और, जहां उचित हो, उत्पादक और/अथवा आपूर्तिकर्ता;
 - (ग) संगत विनिर्देशनों और परीक्षण प्रक्रियाओं के लिए संदर्भ;
 - (घ) परीक्षण परिणाम, टिप्पणियों और गणनाओं सहित, और किसी विनिर्देशनों से संबंधित संदर्भ (सीमाएं);
 - (ङ) परीक्षण की तारीख(खों) और संदर्भ संख्या(एं);
 - (च) परीक्षण करने वाले व्यक्तियों के आधाक्षर;
 - (छ) तारीख एवं उन व्यक्तियों के आधाक्षर जिन्होंने परीक्षण तथा गणनाओं को सत्यापित किया है, जहां उचित हो;
 - (ज) निर्मुक्ति अथवा अस्वीकरण का स्पष्ट विवरण (अथवा अन्य स्थिति निर्णय) और नामित उत्तरदायी व्यक्ति के हस्ताक्षर एवं तारीख।

- 19.3.10.14 निर्मुक्ति और अस्वीकरण की लिखित प्रक्रियाएं सामग्रियों तथा उत्पादों के लिए तथा विशेष रूप से किसी अधिकृत व्यक्ति द्वारा तैयार उत्पाद की बिक्री हेतु बिक्री के लिए उपलब्ध होंगी।
- 19.3.10.15 उत्पाद के प्रत्येक बैच के विवरण के रिकॉर्ड का क्रम से अनुरक्षण किया जाएगा, उदाहरणार्थ यदि आवश्यक हो तो बैच को वापस लेने की सुविधा।
- 19.3.10.16 मुख्य और संवेदशील उपकरणों के वैधीकरण, अंशशोधनों, अनुरक्षण, सफाई अथवा मरम्मत संबंधी कार्यों, जैसा भी उचित हो, के रिकॉर्ड इन कार्यों को करने वाले व्यक्ति की पहचान एवं तारीख सहित रखे जाएंगे।
- 19.3.10.17 मुख्य और संवेदनशील उपकरणों का उपयोग और उन क्षेत्रों जहां उत्पादों को संसाधित किया गया है, को उचित तरीके से क्रमानुसार रिकॉर्ड किया जाएगा।
- 19.3.10.18 सफाई और स्वच्छता के लिए और सफाई कार्यक्रम, विधियों, उपकरण तथा उपयोग की जाने वाली सामग्रियों तथा सुविधाओं और उपकरणों को साफ करने के बारे में दायित्वों को सौंपने के संबंध में लिखित कार्यप्रणालियों होंगी। इन लिखित कार्यप्रणालियों का अनुपालन किया जाएगा।

20. उत्पादन में उत्तम परिपाटियां

20.1 सिद्धांत

अपेक्षित गुणवत्ता के उत्पाद प्राप्त करने के उद्देश्य के साथ उत्पादन कार्यकलापों में उत्पादन और लाइसेंसों के अनुसार स्पष्ट रूप से परिभाषित प्रक्रियाओं का अनुपालन किया जाएगा।

20.2 सामान्य

- 20.2.1 सभी सामग्रियों और उत्पादों का रख-रखाव, जैसे प्राप्त और सफाई, अलग-अलग करने नमूना लेना भंडारण, लेबल लगाने, अलग करने, संसाधित करने, पैक करने तथा वितरण करने, का कार्य लिखित और जहां आवश्यक होगा, रिकॉर्ड की गई प्रक्रियाओं अथवा अनुदेशों के अनुसार किया जाएगा।
- 20.2.2 जहां तक संभव होगा, अनुदेशों अथवा प्रक्रियाओं से पीछे हटने से बचा जाएगा। यदि पीछे हटा जाता है, तो वह अनुमोदित प्रक्रिया के अनुसार होगा। पीछे हटने के प्राधिकार को नामित व्यक्ति द्वारा यदि उचित हो, गुणवत्ता नियंत्रण विभाग को शामिल कर, लिखित में अनुमोदित किया जाएगा।
- 20.2.3 यह सुनिश्चित करने के लिए कि कोई भी कमी स्वीकार्य सीमा से अधिक न हो, उत्पादों और उनकी मात्रा के सामंजस्य पर आवश्यक जांच की जाएगी।
- 20.2.4 एक ही कमरे में विभिन्न उत्पादों का प्रचालन तब तक एक साथ या क्रम में नहीं किया जाएगा जब तक कि संदूषण के आपस में कि मिश्रण का कोई जोखिम न हो।
- 20.2.5 प्रसंस्करण के दौरान, हमेशा सभी सामग्रियों, बल्क कंटेनरों, उपस्करों की मुख्य मदों और जहां उपयुक्त हो, प्रयोग में लाए जा रहे कमरों एवं पैकेजिंग लाइन्स पर उत्पाद या सामग्री के किए जा रहे प्रसंस्करण, उसकी संख्या (जहां लागू हो) और बैच संख्या का लेबल लगाया जाएगा या अन्यथा ऐसे संकेत से चिह्नित किया जाएगा। इस संकेत में, जहां लागू हो, उत्पादन के चरण का भी उल्लेख किया जाएगा। कुछ मामलों में प्रोसेस किए गए पिछले उत्पाद का कम रिकॉर्ड करना भी उपयोगी हो सकता है।
- 20.2.6 उत्पादन-परिसरों में प्रवेश अधिकृत कार्मिकों तक ही सीमित होगा।
- 20.2.7 भेषजीय उत्पादों के उत्पादन के निर्धारित क्षेत्रों में या निर्धारित उपस्कर से गैर-चिकित्सीय उत्पादों का उत्पादन नहीं किया जाएगा।
- 20.2.8 प्रोसेस नियंत्रण सामान्यतः उत्पादन क्षेत्र में ही निष्पादित किए जाते हैं। ऐसे प्रसंस्करण गत नियंत्रण का उत्पाद या किसी अन्य उत्पाद पर कोई प्रतिकूल प्रभाव (अर्थात् संदूषण के फैलाव या मिश्रण) नहीं पड़ेगा।

20.3 उत्पादन के दौरान संदूषण के फैलाव या जीवाणु प्रदूषण की रोकथाम

- 20.3.1 जब उत्पादन में सूखी सामग्रियों तथा उत्पादों का प्रयोग किया जाता है तो धूल के सृजन या फैलाव को रोकने के लिए विशेष सावधानी रखनी चाहिए।

20.3.2 आकस्मिक संदूषण-फैलाव का यह जोखिम धूल, गैसों, कणों, वाष्प, स्प्रे या प्रसंस्करण-गत सामग्रियों अथवा उत्पादों से जीवों से, उपकरण पर अपशिष्ट से कीड़ों के प्रवेश से, और प्रचालक के पहनावे, चमड़ी आदि से होता है। इस जोखिम का प्रभाव संदूषक और संदूषित होने वाले उत्पाद की प्रकृति से अलग-अलग होता है। अत्यधिक संवेदनशील सामग्रियां, जीवित जीव जैसी जैविकीय तैयारी, कुछ हार्मोन, साइटोटॉक्सिक पदार्थ तथा अन्य अत्यधिक सक्रिय सामग्रियां अति खतरनाक संदूषक होती हैं। ऐसे उत्पाद जिनमें संदूषण का सबसे अधिक प्रभाव होने की संभावना होती है, वे इंजेक्शन द्वारा दिए जाते हैं या खुले घावों पर लागे जाते हैं या बड़ी खुराक में और/या लंबे समय तक दिए जाते हैं। अत्यधिक खतरनाक, विषाणु तथा विस्फोटक सामग्रियों जैसे नशीले पदार्थों, साइक्रोट्रोपिक औषधियों, उन पदार्थों जिनके दुरुपयोग से जोखिम अग्नि या विस्फोट की संभावना हो सकती है, को सुरक्षित क्षेत्रों में भंडारित किया जाएगा। संबंधित नागर प्राधिकरणों के नियमों के अनुरूप पर्याप्त अग्नि-सुरक्षा उपायों की व्यवस्था की जाएगी।

20.3.3 उपयुक्त तकनीकी एवं संगठनात्मक उपाय करके संदूषण के फैलाव से बचा जाएगा; उदाहरण के लिए-

- (क) समर्पित एवं स्वतः पूर्ण क्षेत्रों (जो पेनिसिलिन, साइटोटॉक्सिक, सेक्स हार्मोन, स्पोर फार्मिंग, लाइव वैक्सिन, लाइव बैक्टीरिया तैयार तथा कुछ अन्य जैविकीय जैसे उत्पादों के लिए आवश्यक हो सकते हैं) में उत्पादन करना।
- (ख) अभियान उत्पादन संचालित करना और तत्पश्चात एक वैध स्वच्छता पद्धति के अनुसार उचित सफाई करना।
- (ग) उचित रूप में तैयार किए गए एयर लूक प्रेशर अंतराल तथा वायु आवाजाही प्रणालियां उपलब्ध कराना।
- (घ) दूषित या अपर्याप्त रूप में शोधित वायु के पुनः परिचालन या पुनः प्रवेश के कारण होने वाले संदूषण के जोखिम को कम करना।
- (ङ.) जहां उत्पादों या सामग्रियों का रख-रखाव किया जाता है वहां सुरक्षात्मक कपड़े पहनना।
- (च) ज्ञात प्रभावकारिता वाली स्वच्छ तथा संदूषण-रहित पद्धतियों का उपयोग करना।
- (छ) उत्पादन में "एक" क्लोज्ड प्रणाली का उपयोग करना।
- (ज) अवशिष्ट सामग्रियों का परीक्षण करना।
- (झ) उपकरण पर स्वच्छता स्थिति का लेबल लगाना।

20.3.4 संदूषण के फैलाव की रोकथाम के उपाय करना और उसके प्रभाव की एसओपी के अनुसार आवधिक रूप में जांच की जाएगी।

20.3.5 उत्पादन-क्षेत्रों जहां संवेदनशील उत्पादों का संसाधन किया जाता है, की आवधिक पर्यावरणीय निगरानी (अर्थात् सूक्ष्म जैविकीय एवं कणों-जहां उपयुक्त हो, हेतु) की जाएगी।

20.4 प्रसंस्करण प्रचालन कार्य

20.4.1 कोई भी प्रसंस्करण कार्य प्रारंभ करने से पहले यह सुनिश्चित करने के कदम उठाए जाएंगे कि कार्य-क्षेत्र एवं उपकरण साफ है और किसी भी प्रारंभिक सामग्री, उत्पाद अवशिष्ट, लेबल या प्रलेखों से मुक्त हैं जो वर्तमान कार्य के लिए अपेक्षित न हों।

20.4.2 कोई भी आवश्यक प्रसंस्करण-गत नियंत्रण तथा पर्यावरणीय नियंत्रण किया जाएगा और दर्ज किया जाएगा।

20.4.3 उपस्करों के रूकने या उपस्करों को सेवाएं (अर्थात् पानी, गैस) बंद होने के संकेत देने वाले उपकरण स्थापित किए जाएंगे। दोषपूर्ण उपस्कर प्रयोग से तब तक हटा लिए जाएंगे जब तक कि उनका दोष ठीक नहीं कर लिया जाता। प्रयोग के बाद, उत्पादन उपस्करों को विस्तृत लिखित पद्धतियों के अनुसार बिना किसी विलंब के साफ किया जाएगा और किसी पृथक क्षेत्र में साफ एवं सूखी स्थितियों में या ऐसे तरीके से रखा जाएगा जो संदूषण को रोक सके।

- 20.4.4 संसाधन सामग्रियों और उपस्करों के भंडारण की समय-सीमा, साफ करने के बाद और उपयोग करने से पहले, उल्लेख किया जाएगा और यह संबंधित सूचना पर आधारित होगा।
- 20.4.5 भरे जाने वाले कंटेनरों को, भरने से पहले साफ किया जाएगा। कांच के टुकड़ों तथा धातु के कणों जैसे संदूषकों को रोकने एवं हटाने पर ध्यान दिया जाएगा।
- 20.4.6 प्रत्याशित उत्पाद से किसी भी मुख्य विचलन को दर्ज किया जाएगा और उसकी जांच की जाएगी।
- 20.4.7 यह सुनिश्चित करने के लिए जांच की जाएगी कि उत्पादों को एक क्षेत्र से दूसरे क्षेत्र में ले जाने के लिए प्रयुक्त पाइपलाइन और अन्य उपस्करों के अन्य भाग सही तरीके से जुड़े हैं।
- 20.4.8 डिस्टिल्ड या डियायोनलइज्ड पानी भेजने के लिए प्रयुक्त पाइपों, और जहां उपयुक्त हो पानी के अन्य पाइपों को लिखित पद्धतियों के अनुसार साफ किया जाएगा और रखा जाएगा जिनमें सूक्ष्म जैवीय संदूषण को कम करने और किए जाने वाले उपायों के विवरण हों।
- 20.4.9 मापन, तोलन, रिकार्डिंग, और नियंत्रण उपस्करों तथा उपकरणों पूर्व-निर्दिष्ट अंतराल पर सफाई-धुलाई तथा अंशांकन किया जाएगा एवं उनका रिकॉर्ड रखा जाएगा। संतुष्टजनक कार्य संचालन सुनिश्चित करने के लिए, निष्पादन विश्लेषण परीक्षण हेतु उपस्करों की दैनिक या उपयोग करने से पहले जांच की जाएगी। उपस्कर पर लगे लेबल पर अंशांकन और सफाई-धुलाई की तारीख का एवं अंशांकन की अगली तारीख का स्पष्ट रूप में संकेत किया जाएगा।
- 20.4.10 सफाई-धुलाई एवं रख-रखाव कार्य उत्पादों की गुणवत्ता को कोई खतरा नहीं पहुंचाएंगे।

20.5 पैकेजिंग कार्य

- 20.5.1 जब पैकेजिंग कार्य के लिए कार्यक्रम तैयार किया जा रहा हो तब संदूषण के फैलने, मिश्रण या प्रतिस्थापन के जोखिम को कम करने हेतु विशेष ध्यान दिया जाएगा। अलग-अलग उत्पादों को तब तक एक स्थान पर पैक नहीं किया जाएगा जब तक कि ऐसी भौतिक पृथक्करण या वैकल्पिक प्रणाली न हो जो एक समान सुरक्षा प्रदान करे।
- 20.5.2 पैकेजिंग कार्य प्रारंभ करने से पहले, यह सुनिश्चित करने हेतु कदम उठाए जाएंगे कि कार्यक्षेत्र, पैकेजिंग क्षेत्र, प्रिंटिंग मशीन और अन्य उपस्कर साफ हैं। पहले से उपयोग में लाए गए किसी भी उत्पाद, सामग्री अथवा दस्तावेजों से मुक्त हैं और वर्तमान संचालन के लिए आवश्यक नहीं हैं। लाइन क्लीयरेंस उचित प्रक्रिया और जांच सूची के अनुसार निष्पादित और दर्ज की जाएगी।
- 20.5.3 अनुरक्षित किए जा रहे उत्पाद का नाम और बैच संख्या प्रत्येक पैकेजिंग केंद्र या क्षेत्र में प्रदर्शित की जाएगी।
- 20.5.4 आमतौर पर, लेबलिंग के बाद जितना शीघ्र हो सके, उत्पाद को कंटेनर में भरना और डिब्बा बंद करना होगा। यदि लेबलिंग में देरी हो रही है, तो यह सुनिश्चित करने के लिए उचित प्रक्रियाएं लागू की जाएंगी कि कोई मिश्रण या गलत लेबलिंग नहीं हो सकती है।
- 20.5.5 किसी भी प्रिंटिंग का सही प्रदर्शन (उदाहरण के लिए कोड संख्या या समाप्ति तिथियां) अलग से या पैकेजिंग के दौरान किया जाएगा और उसकी जांच की जाएगी तथा उसे दर्ज किया जाएगा। हाथ से छपाई के लिए ध्यान दिया जाएगा, जिसकी नियमित अंतराल पर पुनः जांच की जाएगी।
- 20.5.6 जब कट लेबल का उपयोग किया जाता है और ओवर प्रिंटिंग ऑफलाइन और हाथ से पैकेजिंग की जाती है तो उस समय विशेष देखभाल की जाएगी। आम-तौर पर मिलावट से बचने में मदद करने हेतु रोल-फीड लेबल कट लेबल से बेहतर होते हैं। स्वचालित इलेक्ट्रॉनिक माध्यमों द्वारा सभी लेबलों का ऑनलाइन सत्यापन मिश्रण को रोकने में सहायक हो सकता है, किंतु यह सुनिश्चित करने के लिए जांच की जाएगी कि कोई भी इलेक्ट्रॉनिक कोड रीडर, लेबल काउंटर या इसी तरह के उपस्कर सही तरीके से काम कर रहे हैं। जब लेबल हाथ से लगाए जाते हैं तो प्रक्रियागत नियंत्रण जांच एक से अधिक बार की जाएगी।
- 20.5.7 पैकेजिंग सामग्री पर मुद्रित और उभरी हुई जानकारी स्पष्ट होगी और उसे हटाया अथवा मिटाया नहीं जा सकेगा।
- 20.5.8 पैकेजिंग के दौरान उत्पाद की नियमित ऑनलाइन नियंत्रण में निम्नलिखित न्यूनतम एक जांच शामिल होगी: (क) पैकेज की सामान्य उपस्थिति

- (ख) क्या पैकेज पूरे हैं
 - (ग) क्या सही उत्पाद और पैकेजिंग सामग्री का उपयोग किया जाता है
 - (घ) क्या कोई ओवर प्रिंटिंग सही है
 - (ङ.) लाइन मानीटर की कार्य प्रणाली सही है।
- पैकेजिंग क्षेत्र से बाहर ले जाए गए नमूने वापस नहीं लौटाए जाएंगे।
- 20.5.9 पैकेजिंग के दौरान असामान्य घटना वाले उत्पाद, अधिकृत कर्मियों द्वारा विशेष निरीक्षण, जांच और अनुमोदन के बाद ही पुनः प्रस्तुत किए जाएंगे। इस कार्य का एक विस्तृत रिकॉर्ड रखा जाएगा।
- 20.5.10 थोक उत्पाद और मुद्रित पैकेजिंग सामग्री की मात्रा मिलान के दौरान पाई गई किसी भी महत्वपूर्ण या असामान्य विसंगति और उत्पादित इकाईयों की संख्या की जांच की जाएगी, इनकी संतोषजनक ढंग से गणना की जाएगी और इन्हें जारी करने से पहले दर्ज किया जाएगा।
- 20.5.11 कोई पैकेजिंग कार्य पूरा होने पर, किसी भी अप्रयुक्त बैच-कोडिंग पैकेजिंग सामग्री को नष्ट कर दिया जाएगा और उसे दर्ज किया जाएगा। यदि स्टोक में मुद्रित सामग्री बिना शर्त लौटा दी जाती है तो अप्रयुक्त सामग्री को वापस करने से पहले जांच की जाने वाली एक दस्तावेज प्रक्रिया का पालन किया जाएगा।
- 20.5.12 अधिकृत व्यक्तियों को हस्तांतरण करने से पहले बैच रिजीज की स्वीकृति प्रक्रिया के भाग के रूप में उत्पादन रिकॉर्ड की समीक्षा की जाएगी। उत्पादन विनिर्देशों को पूरा करने में बैच की किसी भिन्नता या विफलता की पूरी तरह से जांच की जाएगी। विशेष विफलता या विसंगति वाले एक ही और अन्न उत्पादों के अन्य बैचों की जांच, यदि आवश्यक हो, की जाएगी। जांच का एक लिखित रिकॉर्ड बनाया जाएगा और उसमें निष्कर्ष और अनुवर्ती कार्रवाई शामिल होगी।

21. गुणवत्ता नियंत्रण की अच्छी पद्धतियां

- 21.1 गुणवत्ता नियंत्रण नमूनों, विनिर्देशों और परीक्षण से संबंधित अच्छी विनिर्माण प्रक्रिया और संगठन तथा प्रलेखन का एक भाग है जो यह सुनिश्चित करे कि आवश्यक और प्रासंगिक उत्पादों या बिक्री के लिए जारी किया जाता है। जब तक उनकी गुणवत्ता को आवश्यकता के अनुरूप नहीं माना जाता है। गुणवत्ता नियंत्रण प्रयोगशाला संचालन तक ही सिमित नहीं है बल्कि यह उत्पाद की गुणवत्ता से संबंधित कई निर्णयों में शामिल हो सकता है।
- 21.2 उत्पादन से गुणवत्ता नियंत्रण की स्वतंत्रता को मौलिक माना जाता है।
- 21.3 प्रत्येक निर्माता का गुणवत्ता नियंत्रण कार्य होगा। गुणवत्ता नियंत्रण कार्य अन्य विभागों और उचित अर्हता तथा अनुभव वाले व्यक्ति के प्राधिकार के अंतर्गत स्वतंत्र होगा। यह सुनिश्चित करने के लिए पर्याप्त संचालन उपलब्ध होने चाहिए कि सभी गुणवत्ता नियंत्रण व्यवस्था प्रभावी ढंग से और भरोसेमंद तरीके से की जाती है। गुणवत्ता नियंत्रण कार्यों के लिए बुनियादी आवश्यकता निम्नानुसार है:
- (क) प्रारंभिक सामग्री, पैकेजिंग सामग्री और मध्यवर्ती, थोक तथा तैयार उत्पादों के नमूनाकरण, निरीक्षण और परीक्षण करने के लिए तथा अच्छे विनिर्माण प्रक्रियाओं के उद्देश्यों के लिए पर्यावरण की स्थितियों की निगरानी के लिए पर्याप्त सुविधाएं प्रशिक्षित कार्मिक और अनुमोदित प्रक्रियाएं उपलब्ध होनी चाहिए।
 - (ख) प्रारंभिक सामग्रियों, पैकेजिंग सामग्रियों और मध्यवर्ती उत्पादों, थोक उत्पादों और तैयार उत्पादों के नमूने गुणवत्ता नियंत्रण द्वारा अनुमोदित विधियों और कर्मियों द्वारा लिए जाने चाहिए,
 - (ग) योग्यता और वैधिकरण
 - (घ) यह दर्शाते हुए रिकॉर्ड किए जाने चाहिए (मैन्यूअल रूप से और/या रिकॉडिंग उपकरणों द्वारा) कि सभी आवश्यक नमूनाकरण, निरीक्षण और परीक्षण प्रक्रियाओं को वास्तव में निष्पादित किया गया है और किसी भी विचलन को पूरी तरह से दर्ज किया गया है तथा उसकी जांच की गई है।
 - (ङ) तैयार उत्पादों में घटक लाइसेंस में वर्णित उत्पाद की गुणात्मक और मातृात्मक संरचना के अनुपालन में होने चाहिए; घटक आवश्यक शुद्धता वाले होने चाहिए उनके उचित और सही ढंग से लेबल लगे कंटेनर होने चाहिए।

- (च) रिकॉर्ड विनिर्देशों के अनुसार सामग्री ओर मध्यवर्ती, थोक और तैयार उत्पादों का निरीक्षण और परीक्षण के परिणाम से किया जाना चाहिए; उत्पाद मूल्यांकन में प्रासंगिक उत्पादन दस्तावेज की समीक्षा और मूल्यांकन तथा निर्दिष्ट प्रक्रियाओं से विचलन का मूल्यांकन शामिल होना चाहिए।
- (छ) यदि आवश्यक हो तो उत्पाद की भावी जांच की अनुमति देने के लिए प्रारंभिक सामग्रियों और उत्पादों के पर्याप्त नमूने बनाए रखे जाने चाहिए, रखे गए उत्पाद उचित समय के लिए अंतिम पैक में रखे जाने चाहिए, जब तक की पैक असाधारण रूप से बड़ा न हो, जो उस स्थिति में बाजार पैकिंग प्रणाली के समान है का उपयोग किया जा सकता है।
- 21.4 अन्य गुणवत्ता नियंत्रण जिम्मेदारियों में निम्नलिखित शामिल हैं:
- (क) सभी गुणवत्ता नियंत्रण प्रक्रियाओं की स्थापना सत्यापन और कार्यान्वयन;
- (ख) पदार्थों के संदर्भ मानकों का मूल्यांकन, रख-रखाव और भंडारण
- (ग) सामग्रियों और उत्पादों के कंटेनरों की सही लेबलिंग सुनिश्चित करना;
- (घ) सह सुनिश्चित करना कि सक्रिय भेषजीय घटकों और उत्पादों के स्थायित्व की निगरानी की जाती है;
- (ङ.) उत्पाद की गुणवत्ता से संबंधित शिकायतों की जांच में भाग लेना;
- (च) पर्यावरण से संबंधित निगरानी में भाग लेना
- (छ) गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन कार्यक्रम में भाग लेना;
- ये कार्य लिखित पद्धतियों के अनुसार किए जाएंगे और जहां आवश्यक हो दर्ज किए जाएंगे।
- 21.5 उपयुक्त नमूना लेने एवं उसकी जांच करने हेतु उत्पादन क्षेत्र गुणवत्ता नियंत्रण कार्मिक की पहुंच में होना चाहिए।

21.6 प्रारंभिक सामग्रियों तथा मध्यवर्ती, थोक तैयार उत्पादों का नियंत्रण

- 21.6.1 सभी जांच में, प्रत्येक सामग्री अथवा उत्पाद की संबंधित लिखित जांच पद्धति में दिए गए अनुदेश का अनुपालन किया जाएगा। सामग्री अथवा उत्पाद को जारी करने अथवा रद्द करने से पहले पर्यवेक्षक परिणाम की जांच करेगा।
- 21.6.2 नमूने सामग्री के उन बैचों से लिए जाएंगे जिनसे उन्हें लिखित अनुमोदित प्रक्रिया के अनुसार लिया जाता है।
- 21.6.3 गुणवत्ता पर संदूषण या अन्य प्रतिकूल प्रभाव से बचने के लिए नमूनाकरण किया जाएगा। नमूने वाले कंटेनर पर नमूनाकरण के बाद तदनुसार उल्लेख किया जाएगा और उसे पुनः बंद किया जाएगा।
- 21.6.4 नमूनाकरण के दौरान संदूषण या अन्य मिश्रण से बचने अथवा नमूने वाली सामग्री से संदूषण को रोकने के लिए सावधानी बरतनी चाहिए। सामग्री के संपर्क में आने वाले सभी नमूना उपस्कर साफ होंगे। कुछ विशेष रूप से खतरनाक या शक्तिशाली सामग्री के लिए विशेष सावधानी की आवश्यकता पड़ सकती है।
- 21.6.5 नमूनाकरण उपस्कर साफ किए जाएंगे और, यदि आवश्यक हो, तो प्रत्येक योग से पहले और बाद में उन्हें विषाणु रहित किया जाएगा और प्रयोगशाला उपस्करों से अलग से रखा जाएगा।
- 21.6.6 प्रत्येक नमूना कंटेनर पर निम्नलिखित उल्लेख वाला लेबल लगाया जाएगा:
- (क) नमूना सामग्री का नाम
- (ख) बैच या लॉट नम्बर
- (ग) कंटेनर की संख्या जिसमें से नमूना लिया गया है
- (घ) नमूने की संख्या
- (ङ.) नमूना लेने वाले व्यक्ति के हस्ताक्षर
- (च) नमूना लेने की तारीख
- 21.6.7 सामग्रियों या उत्पादों के परीक्षण के दौरान प्राप्त किए गए विनिर्देशों के परिणामों की अनुमोदित प्रक्रिया के अनुसार जांच की जाएगी। उनका रिकॉर्ड रखा जाएगा।

21.7 परीक्षण आवश्यकताएं

21.7.1 उपयोग के लिए प्रारंभिक अथवा पैकेजिंग सामग्री जारी करने से पहले, गुणवत्ता नियंत्रण प्रभारी यह सुनिश्चित करेगा की सामग्री का परीक्षण पहचान, मात्रा, शुद्धता और अन्य गुणवत्ता मानकों के विनिर्देशों के अनुसार किया गया है।

21.7.2 प्रारंभिक सामग्री के प्रत्येक कंटेनर से लिए गए नमूने पर एक पहचान परीक्षण संचालित किया जाएगा। यह केवल कंटेनरों के अनुपात का नमूना लेने के लिए अनुमत है जहां यह सुनिश्चित करने के लिए एक मान्य प्रक्रिया स्थापित की गई है कि प्रारंभिक सामग्री के किसी भी कंटेनर पर गलत तरीके से लेबल नहीं लगाया गया है।

सत्यापन में कम से कम निम्नलिखित पहलुओं का ध्यान रखा जाएगा:

- निर्माता और वितरक की प्रकृति और स्थिति तथा अच्छी विनिर्माण प्रक्रियाओं की आवश्यकताओं के बारे में उनकी समझ;
- प्रारंभिक सामग्री के विनिर्माता की गुणवत्ता आश्वासन प्रणाली;
- वे विनिर्माण स्थितियां जिनके अंतर्गत प्रारंभिक सामग्री का उत्पादन किया जाता है और नियंत्रण किया जाता है;
- प्रारंभिक सामग्री की प्रकृति और वे औषधि उत्पाद जिनमें इसका उपयोग किया जाएगा।

ऐसी प्रणाली में यह संभव है कि प्रारंभिक सामग्री के आने वाले प्रत्येक कंटेनर की पहचान परीक्षण हेतु आवश्यकता से छूट की वैधता पद्धति निम्नलिखित हेतु स्वीकार की जा सकती है:

- किसी अकेले उत्पाद के निर्माता या संयंत्र से आने वाली सामग्री; या
- विनिर्माता से सीधे आने वाली सामग्री या विनिर्माता के बंद कंटेनर में आने वाली सामग्री जहां विश्वसनीयता का इतिहास हो, और क्रेता (औषधि उत्पाद के विनिर्माता) द्वारा अथवा किसी अधिकारिक मान्यता प्राप्त निकाय द्वारा विनिर्माता की गुणवत्ता आश्वासन प्रणाली की नियमित जांच की जाती है।

या असंभव है कि ऐसी कोई प्रक्रिया इनमें से किसी के लिए संतोषजनक ढंग से मान्य हो:

- बिचौलियों जैसे दलालों द्वारा वितरित प्रारंभिक सामग्री जहां विनिर्माण का स्रोत अज्ञात हो या उसकी जांच न की गई हो; या
- प्रारंभिक सामग्रियों का उपयोग परंपरागत उत्पादों में किया जाता है

21.7.3 मुद्रित पैकेजिंग सामग्री के प्रत्येक बैच (लॉट) की प्राप्ति के बाद उसकी जांच की जानी चाहिए।

21.7.4 विनिर्माता द्वारा पूर्ण परीक्षण के बदले वितरक से विश्लेषण का एक प्रमाण-पत्र स्वीकार किया जा सकता है, बशर्ते कि विनिर्माता वितरक के परीक्षण परिणामों के डि आवधिक सत्यापन और वितरक की स्थल पर जांच क्षमताओं के माध्यम से उसकी विश्वसनीयता स्थापित कर सके। प्रमाण-पत्र मूल रूप में होना चाहिए (फोटो प्रतियां नहीं) अथवा उन्हें प्रमाणिक रूप में आश्वासित किया हो। प्रमाण-पत्रों में कम से कम निम्नलिखित सूचना होनी अवश्य चाहिए:

- (क) जारीकर्ता की पहचान (नाम और पता)
- (ख) सक्षम अधिकारी के हस्ताक्षर, और उसकी अर्हता का विवरण;
- (ग) जांच की गई सामग्री का नाम;
- (घ) जांच की गई सामग्री की बैच संख्या;
- (ङ) प्रयुक्त विनिर्दिष्टियां और निश्चियां;
- (च) प्राप्त जांच परिणाम;
- (छ) जांच की तारीख

21.7.5 प्रोसेस-गत नियंत्रण का रिकॉर्ड रखा जाएगा और व बैच रिकॉर्ड का एक भाग होगा।

21.7.6 औषधियों के प्रत्येक बैच के लिए औषधियों को जारी करने से पहले उसके तैयार उत्पाद विनिर्देश के संतोषजनक रूप से अनुरूप होने का एक उपयुक्त प्रयोगशाला निर्धारण होगा।

21.7.7 स्थापित विनिर्दिष्टियों अथवा किसी अन्य संबद्ध गुणवत्ता मानदंड को पूरा करने में असफल रहने वाले उत्पाद रद्द कर दिए जाएंगे।

21.8 बैच रिकॉर्ड की समीक्षा

21.8.1 गुणवत्ता नियंत्रण रिकॉर्ड किसी भी अधिकृत व्यक्ति को हस्तांतरित किए जाने से पहले उसकी, बैच जारी करने की अनुमोदित प्रक्रिया की एक भाग के रूप में जांच की जाएगी। किसी बैच द्वारा उसकी विनिर्दिष्टियों को पूरा करने में भिन्नता अथवा असफल होने पर उस बैच की व्यापक जांच की जाएगी। जांच में, यदि आवश्यक हो ऐसे किसी एक ही उत्पाद अथवा अन्य उत्पादों – जो विशिष्ट असफलता अथवा भिन्नता से जुड़े हों तो उनकी भी जांच की जाएगी। जांच का एक लिखित रिकॉर्ड रखा जाएगा और उसमें परिणाम तथा अनुवर्ती कार्यवाई शामिल होगी।

21.8.2 तैयार उत्पादों के प्रत्येक बैच से प्रतिधारण नमूने, उसकी समाप्तता तारीख के बाद कम से कम 01 वर्ष के लिए रखे जाएंगे। तैयार उत्पाद सामान्यतः उनकी अंतिम पैकेजिंग में रखे जाएंगे और अनुशंसित स्थितियों में भंडारित किए जाएंगे। यदि असाधारण रूप से बड़े पैकेजों का उत्पादन किया जाता है, तो उपर्युक्त कंटेनरों में छोटे नमूने रखे जा सकते हैं। सक्रिय प्रारंभिक सामग्रियों के नमूने, परवर्ती तैयार उत्पाद उसकी समाप्ति तिथि के बाद कम से कम एक वर्ष तक रखे जाएंगे। अन्य प्रारंभिक सामग्रियों (घुलनशील, गैसों और जल) को छोड़कर न्यूनतम दो वर्षों के लिए रखा जाएगा बशर्ते कि उनकी स्थिरता ऐसी अनुमति देती हों। सामग्रियों और उत्पादों के प्रतिधारण नमूने उस आकार के होंगे जो कम से कम दो पूर्ण पुनः जांच के लिए पर्याप्त हों।

21.9 स्थिरता अध्ययन

21.9.1 गुणवत्ता नियंत्रण में, तैयार भेषजीय उत्पादों की गुणवत्ता और स्थायित्व एवं जहां आवश्यक हो प्रारंभिक सामग्रियों और मध्यवर्ती उत्पादों का मूल्यांकन किया जाएगा।

21.9.2 गुणवत्ता नियंत्रण में, भंडारण स्थितियों से संबंधित स्थिरता जांच के आधार पर समाप्ति तिथि और शेल्फ-जीवन विनिर्दिष्टियां स्थापित की जाएंगी।

21.9.3 निम्नलिखित घटकों को शामिल करने के लिए चालू स्थिरता निर्धारण हेतु एक लिखित कार्यक्रम का विकास और कार्यान्वयन किया जाएगा, उदाहरण के लिए:

- (क) अध्ययन में शामिल औषधि का एक संपूर्ण विवरण;
- (ख) संपूर्ण जांच मानदंड और पद्धतियां जिसमें मात्रा, शुद्धता और भौतिकी विशेषताओं की सभी जांच का विवरण होगा और उनमें वे उल्लेखित प्रमाण होंगे जो यह प्रदर्शित करते हों कि यह जांच स्थिरता की सूचक है;
- (ग) बैचों की एक पर्याप्त संख्या को शामिल करने के प्रावधान;
- (घ) प्रत्येक औषधि की जांच अनुसूची;
- (ङ.) विशेष भंडारण स्थितियों के प्रावधान;
- (च) पर्याप्त नमूना अवधारण के प्रावधान;
- (छ) मूल्यांकन और अध्ययन के परिणाम सहित सभी सृजित सूचना का एक सार।

21.9.4 स्थिरता, विपणन से पहले और किसी भी महत्वपूर्ण परिवर्तन के बाद निर्धारित की जाएगी। उदाहरण के लिए प्रक्रिया के दौरान, उपस्कर या पैकेजिंग सामग्रियों में।

22 कंप्यूटरीकृत प्रणालियां

22.1 जीएमपी-संबंधी कंप्यूटरीकृत प्रणालियां वैध होंगी। वैधता की व्याप्तता और आयाम कंप्यूटरीकृत अनुप्रयोग की विविधता, जटिलता और विशेषता पर निर्भर होगी।

- 22.2 सौंपे गए कार्य निष्पादित करने के लिए उपयुक्त स्थापना अर्हता और प्रचालनात्मक अर्हता और कंप्यूटर हार्डवेयर और सॉफ्टवेयर की उपयुक्तता को प्रदर्शित करेगी।
- 22.3 व्यवसायिक रूप से उपलब्ध सॉफ्टवेयर जिसने अर्हता प्राप्त की है, उसे रीक्षण का एक समान स्तर प्राप्त करने की आवश्यकता नहीं है। यदि स्थापना के समय कोई वर्तमान प्रणाली वैध नहीं थी तो, यदि उपयुक्त प्रलेखन उपलब्ध है तो एक पूर्वदर्शी सत्यापन किया जा सकता है।
- 22.4 अनाधिकृत पहुंच या डाटा में परिवर्तन की रोकथाम के लिए कंप्यूटरीकृत प्रणालियों का पर्याप्त नियंत्रण होगा। डाटा में त्रुटियों की रोकथाम (अर्थात् डाटा बंद किए जाने पर और डाटा स्वीकार न होने पर) का नियंत्रण होगा। किसी भी डाटा परिवर्तन, पिछली प्रविष्टि, परिवर्तन करने वाले व्यक्ति और परिवर्तन किए जाने के समय का एक रिकॉर्ड होगा।
- 22.5 कंप्यूटरीकृत प्रणालियों के प्रचालन एवं रख-रखाव के लिए लिखित पद्धतियां उपलब्ध होंगी।
- 22.6 जहां महत्वपूर्ण डाटा मनुष्य द्वारा दर्ज किया जाता है, उन मामलों में दर्ज किए गए डाटा की परिशुद्धता पर अतिरिक्त निगरानी रखी जाएगी। ऐसा किसी दूसरे ऑपरेटर द्वारा अथवा स्वयं प्रणाली द्वारा किया जा सकता है।
- 22.7 कंप्यूटरीकृत प्रणालियों से संबंधित प्रासंगिकताओं, जो उत्पादों की गुणवत्ता अथवा रिकॉर्डों की विश्वसनीयता अथवा जांच परिणामों को प्रभावित कर सकते हैं, को दर्ज किया जाएगा और उनकी जांच की जाएगी।
- 22.8 कंप्यूटरीकृत प्रणाली में परिवर्तन एक परिवर्तन पद्धति के अनुसार किए जाएंगे और उन्हें औपचारिक रूप में अधिकृत, प्रलेखित और परिशुद्ध किया जाएगा। रिकॉर्ड में हार्डवेयर, सॉफ्टवेयर एवं प्रणाली के किसी अन्य महत्वपूर्ण घटक में किए गए संशोधनों और वृद्धि सहित सभी परिवर्तन रखे जाएंगे। ये रिकॉर्ड प्रदर्शित करेंगे कि प्रणाली को एक मान्य स्थिति में रखा जाता है।
- 22.9 एक बैक-अप प्रणाली प्रदान की जाएगी ताकि प्रणाली के खराब अथवा असफल होने के कारण रिकॉर्ड स्थाई रूप से गुम न हो सकें। डाटा परीक्षण सुनिश्चित करने के सभी उपकरण सभी कंप्यूटरीकृत प्रणालियों में स्थापित किए जाएंगे।
- 22.10 कंप्यूटर प्रणाली के अतिरिक्त अन्य साधनों द्वारा डाटा दर्ज किया जा सकेगा।

परिशिष्ट-I

साइट मास्टर फाइल

लाइसेंसधारी “साइट मास्टर फाइल” के रूप में एक संक्षिप्त प्रलेख तैयार करेगा जिसमें लाइसेंस प्राप्त परिसरों में किए जाने वाले उत्पादन और/या भेषजीय विनिर्माण की तैयारी के नियंत्रण के बारे में विशिष्ट एवं वास्तविक अच्छी विनिर्माण प्रक्रियाओं का उल्लेख होगा। इसमें निम्नलिखित शामिल होंगे:

1. सामान्य सूचना:

- (क) फर्म की संक्षिप्त सूचना;
- (ख) लाइसेंस प्रदाता प्राधिकरण द्वारा अनुमत भेषजीय विनिर्माण कार्यकलाप;
- (ग) अन्य विनिर्माण कार्यकलाप, यदि कोई हो, जो परिसर में किए जा रहे हों;
- (घ) वे निर्माण के लिए लाइसेंस प्राप्त उत्पाद की प्रकृति और पद्धति तथा प्रक्रिया बहाव को उल्लिखित करने वाला चार्ट;
- (ङ.) उत्पादन, गुणवत्ता नियंत्रण, भंडारण और वितरण में लगे कर्मचारियों की संख्या;
- (च) विनिर्माण एवं विश्लेषण के संबंध में बाहरी वैज्ञानिक, विश्लेषिक और अन्य तकनीकी सहायता का उपयोग;
- (छ) विदेशों में पंजीकृत उत्पादों के विवरण;
- (ज) फर्म की गुणवत्ता प्रणाली के लघु विवरण;

- (झ) भेषजीय गुणवत्ता प्रणाली और;
- (ञ) गुणवत्ता जोखिम निर्धारण।

2. कार्मिक:

- (क) उत्पादन एवं गुणवत्ता नियंत्रण सहित गुणवत्ता आश्वासन की व्यवस्था को दर्शाने वाला संगठनात्मक चार्ट;
- (ख) मुख्य कार्मिकों की अर्हता, अनुभव और जिम्मेदारियां;
- (ग) मूल एवं सेवाकालीन प्रशिक्षण के लिए व्यवस्थाओं और रिकॉर्ड के रख-रखाव की रूप-रेखा;
- (घ) उत्पादन में लगे कार्मिकों की स्वास्थ्य आवश्यकताएं; और
- (ङ.) पहनावे सहित कार्यों की स्वच्छता अपेक्षाएं।

3. परिसर:

- (क) नक्शों में लाए गए विनिर्माण क्षेत्रों की सामान्य योजना या विवरण;
- (ख) निर्माण और फिक्सचर/फिटिंग्स की प्रकृति;
- (ग) हवादारी प्रणालियों का संक्षिप्त विवरण। वायुजनित संदूषण के संभावित जोखिम वाले संवेदनशील क्षेत्रों के अधिक विवरण दिए जाएंगे (प्रणालियों की योजनागत ड्राईंग)। विषाणुरहित उत्पादों के विनिर्माण के लिए प्रयुक्त कमरों के वर्गीकरण का उल्लेख किया जाएगा।
- (घ) अत्यधिक विषालु, खतरनाक और संवेदनशील सामग्रियों के रख-रखाव के विशेष क्षेत्र;
- (ङ.) सफाई सहित जल प्रणाली (प्रणालियों की योजनागत ड्राईंग) का संक्षिप्त विवरण;
- (च) परिसरों के नियोजित निवारक रख-रखाव कार्यक्रमों और रिकॉर्डिंग प्रणाली का विवरण।

4. उपस्कर:

- (क) उत्पादन और गुणवत्ता नियंत्रण प्रयोगशालाओं में प्रयुक्त मुख्य उपस्करों का संक्षिप्त विवरण (अपेक्षित उपस्करों की एक सूची);
- (ख) उपस्करों के लिए नियोजित निवारक रख-रखाव कार्यक्रम और रिकॉर्डिंग प्रणाली का विवरण;
- (ग) कंप्यूटरीकृत प्रणाली वैधता हेतु रिकॉर्डिंग प्रणालियों और व्यवस्थाओं सहित अर्हता और उत्थापन।

5. सफाई:

- (क) विनिर्माण क्षेत्रों और उपस्करों की सफाई के लिए लिखित विनिर्दिष्टियों और पद्धतियों की उपलब्धता।

6. प्रलेखन :

- (क) तैयारी, संशोधन और वितरण की व्यवस्थाएं;
- (ख) विनिर्माण हेतु आवश्यक प्रलेखन;
- (ग) उत्पाद गुणवत्ता से संबंधित कोई अन्य प्रलेखन जिसका कहीं भी उल्लेख नहीं किया गया (अर्थात् वायु एवं जल के बारे में सूक्ष्मजैविकीय नियंत्रण)

7. उत्पादन:

- (क) उत्पादन प्रचालन उपयोग, जहां संभव हो, फ्लो शीट और चार्टों का संक्षिप्त विवरण जिनमें महत्वपूर्ण मानदंडों का उल्लेख हो;
- (ख) प्रारंभिक सामग्रियों, पैकेजिंग सामग्रियों, थोक एवं तैयार उत्पादों के रख-रखाव, नमूनाकरण, संघरोध, जारी और भंडारण सहित व्यवस्थाएं;
- (ग) रद्द की गई सामग्रियों और उत्पादों के रख-रखाव की व्यवस्था;
- (घ) प्रोसेस वैधता के लिए सामान्य नीति का संक्षिप्त विवरण।

8. गुणवत्ता आश्वासन एवं नियंत्रण:

- (क) प्रलेखन प्रणाली;

- (ख) परिवर्तन नियंत्रण;
- (ग) मुख्य वैधीकरण योजना और वैधीकरण नीति;
- (घ) उत्पाद गुणवत्ता समीक्षा;
- (ङ.) गुणवत्ता नियंत्रण प्रणाली की और गुणवत्ता नियंत्रण विभाग के कार्यकलापों का विवरण। तैयार उत्पादों को जारी करने की पद्धतियाँ।

9. ऋण लाइसेंस के अंतर्गत विनिर्माण और लाइसेंसधारी:

- (क) ऋण लाइसेंसधारी द्वारा अच्छी विनिर्माण के अनुपालन का मूल्यांकन करने के तरीके का विवरण

10. वितरण, शिकायत और उत्पाद रद्द करने:

- (क) वितरण की व्यवस्था और रिकॉर्डिंग प्रणाली;
- (ख) शिकायतों को सुनने और उत्पाद रद्द करने की व्यवस्था।

11. आत्म-निरीक्षण

- (क) आत्म-निरीक्षण प्रणाली का संक्षिप्त विवरण जिसमें यह भी उल्लेख हो कि क्या उत्पादन के सभी पहलुओं में अच्छी विनिर्माण प्रक्रियाओं सहित विनिर्माता के अनुपालन के मूल्यांकन हेतु बाहरी, स्वतंत्र और अनुभवी बाहरी विशेषज्ञों को लगाया गया था।

12. औषधियों का निर्यात:

- (क) विभिन्न देशों को निर्यातित उत्पाद;
- (ख) शिकायतें और उत्पाद रद्दकरण, यदि कोई हो।

भाग-II

जीवाणुहीन उत्पादों की विनिर्माण पैरेंटरेल सामग्रियों (अल्प-मात्रा इंजेक्टेबल एवं अधिक मात्रा पैरेंटरेल) तथा जीवाणुहीन आप्थेलमिक सामग्रियों हेतु विशिष्ट अपेक्षाएं

टिप्पणी: श्रेयज उत्पादों की अच्छी विनिर्माण प्रक्रियाएं: जीवाणुहीन उत्पादों के विनिर्माण पैरेंटरेल अल्प-मात्रा इंजेक्टेबल तथा अधिक मात्रा पैरेंटरेल सामग्रियों एवं जीवाणुहीन आप्थेलमिक सामग्रियों के लिए, इस अनुसूची के भाग-1 में यथा दिए गए मुख्य सिद्धांतों का, आवश्यक संशोधनों के साथ अनुपालन किया जाएगा। इन अपेक्षाओं के अतिरिक्त निम्नलिखित विशिष्ट अपेक्षाओं का भी पालन किया जाएगा, नामतः:-

1. सामान्य ध्यान-क्षेत्र

- 1.1 जीवाणुहीन सामग्रियों का उत्पाद स्वच्छ क्षेत्रों में किया जाएगा, जिसमें आर्थिकों और/या उपस्करों एवं सामग्रियों का प्रवेश एयरलॉक्स के माध्यम से होगा। स्वच्छ क्षेत्रों को स्वच्छता के एक उपयुक्त मानक पर रखा जाएगा और उनमें वायु अपेक्षित दक्षता वाले फिल्टरों के माध्यम से दी जाएगी।
- 1.2 उपस्कर निर्माण कार्य के विभिन्न प्रचालन (जैसे कंटेनर एवं क्लोजर्स वाले), उत्पाद निर्माण फिलिंग एवं जीवाणुहीन बनाने के कार्य स्वच्छ क्षेत्रों में पृथक स्थानों पर किए जाएंगे। इन क्षेत्रों को, इस भाग के पैरा-4 में यथावर्णित चार ग्रेडों में वर्गीकृत किया गया है।
- 1.3 विनिर्माणप्रचालन कार्यों को यहां दो श्रेणियों में विभाजित किया गया है:-
 - पहला, जाहं उत्पादों को अंतिम रूप से जीवाणु-रहित किया जात है; और
 - दूसरा, वे जिन्हें कुछ या सभी चरणों पर निर्जिवाणुक रूप में संचालित किया जाता है।

2. गुणवत्ता नियंत्रण

- 2.1 तैयार उत्पाद पर जीवाणुहीनता परीक्षण उन नियंत्रण उपायों की श्रृंखला में अंतिम माना जाएगा जिन के माध्यम से जीवाणुहीनता सुनिश्चित की जाती है। परीक्षण संबंधित उत्पाद(दों) के लिए मान्य होगा।

- 2.2 जीवाणुहीनता परीक्षण के लिए, लिए गए नमूने पूरे बैच का नमूना माने जाएंगे, किंतु इसमें विशेष रूप से वे नमूने शामिल होंगे, जो संदूषण के अत्यधिक जोखिम पूर्ण समझे जाने वाले बैचों के भाग से लिए जाएंगे उदाहरण के लिए:
- निर्जीवाणुक रूप में भरे गए उत्पादों के लिए, नमूनों में बैच के प्रारंभ में तथा अंत में और कार्य में किसी महत्वपूर्ण बाधा के बाद भरे गए कंटेनर शामिल होंगे।
 - उन उत्पादों के लिए जिन्हें उनके अंतिम कंटेनर में गर्मी द्वारा जवाणुरहित किया गया है, लोड के इस भाग से नमूने लेने पर ध्यान दिया जाएगा जो संभावित रूप में सबसे अच्छे हैं।
- 2.3 तैयार उत्पादों की जीवाणुहीनता, अंतिम रूप से जीवाणुहीन किए गए उत्पादों के मामले में जीवाणुनाशक चक्र के वैधीकरण द्वारा और निर्जीवाणुक रूप से संसाधित उत्पादों के लिए “मीडिया सिमुलेशन” या “मीडिया फिल” द्वारा सुनिश्चित की जाती है। बैच प्रसंस्करण रिकार्डों और, निर्जीवाणुक प्रसंस्करण के मामले में, पर्यावरणीय गुणवत्ता रिकार्डों की जांच जीवाणुहीनता परीक्षणों के परिणामों के संयोजन में की जाएगी। जीवाणुहीनता परीक्षण पद्धति किसी दिए गए उत्पाद के लिए मान्य होगी। जीवाणुहीनता परीक्षण के वैधीकरण तथा निष्पादन के लिए फार्मोकोपियल पद्धतियां प्रयोग में लाई जाएंगी। उन मामलों में, जहां जीवाणुहीनता परीक्षण के स्थान पर पैरामीट्रिक रिजीज अधिकृत किया गया है, संपूर्ण विनिर्माण प्रक्रिया के वैधीकरण और निगरानी के लिए विशेष ध्यान दिया जाएगा।
- 2.4 इंजेक्टेबल उत्पादों, इंजेक्शन के लिए और इंटरमीडिएट के लिए पानी की, यदि उपयुक्त हो तथा तैयार उत्पादों की एंडोटोक्सिन के लिए निगरानी, एक ऐसी स्थापित फार्मोकोपियल पद्धति से की जाएगी जो प्रत्येक प्रकार के उत्पादों के लिए मान्य की गई है। उत्पाद की बड़ी मात्रा के लिए पानी या इंटरमीडिएट्स की ऐसी निगरानी, तैयार उत्पादों हेतु एक अनुमोदित मोनोग्राफ द्वारा अपेक्षित किसी परीक्षण के अतिरिक्त, हमेशा की जाएगी। जब कोई नमूना परीक्षण में असफल होता है तो असफलता के कारण की जांच की जाएगी और आवश्यक कार्रवाई की जाएगी।
- 2.5 परामर्शदाता सूक्ष्म-जैविकीय पद्धतियों को बदलने के लिए और पर्यावरण या बायो-बर्डन की सूक्ष्म-जैविकीय गुणवत्ता, उदाहरण के लिए पानी, पर पूर्व परिणाम प्राप्त करने के लिए तीव्र सूक्ष्म-जैविकीय पद्धतियों का, यदि वे उपयुक्त रूप में मान्य हों और फार्मोकोपियल पद्धति से यदि प्रस्तावित तीव्र पद्धति का तुलनात्मक मूल्यांकन किया जाता है तो, उपयोग किया जा सकता है।

3. स्वच्छता

- 3.1 साफ क्षेत्रों की स्वच्छता विशेष रूप से महत्वपूर्ण है। उन्हें अनुमोदित लिखित कार्यक्रम के अनुसार नियमित रूप में तथा अच्छी तरह साफ किया जाएगा। जहां विसंक्रामकों का उपयोग किया जाता है, वहां एक से अधिक प्रकार के विसंक्रामकों का उपयोग किया जाएगा। ऐसे संदूषण या जीवों की उपस्थिति का पता लगाने के लिए नियमित निगरानी की जाएगी, जिन पर स्वच्छता पद्धति का प्रभाव नहीं पड़ता। विभिन्न स्वच्छता सामग्रियों के बीच अंतर-क्रिया प्रमाणित की जाएगी। यह सुनिश्चित करने के लिए कि विसंक्रामक अवशिष्टों का पता लगाया जा सकता है और उन्हें स्वच्छता प्रक्रिया द्वारा हटाया जाता है, उपयुक्त स्वच्छता प्रमाणन किया जाएगा।
- 3.2 सूक्ष्मजैवीय संदूषण हेतु विसंक्रामकों और डिटर्जेंट्स की निगरानी की जाएगी, डिल्यूशन को पहले से स्वच्छ कंटेनर में रखा जाएगा और जब तक उसे जीवाणुहीन नहीं किया जाता, केवल निर्धारित अवधि हेतु संग्रहीत किया जाएगा। ग्रेड क और ग्रेड ख क्षेत्रों में प्रयुक्त विसंक्रामकों तथा डिटर्जेंट्स का उपयोग करने से पहले इन्हें जीवाणुहीन किया जाएगा।
- 3.3 किसी विसंक्रामक में स्पोरिसाइडल एजेंट भी शामिल किया जाएगा, क्योंकि अनेक सामान्य विसंक्रामक बीजाणु (स्पोर्स) पर अप्रभावी होते हैं। स्वच्छता एवं विसंक्रामक पद्धतियों की प्रभावशीलता प्रदर्शित की जाएगी।
- 3.4 गैर-पहुंच योग्य स्थानों में सूक्ष्मजैवीय संदूषण घटाने के लिए स्वच्छ क्षेत्रों का धूम्रीकरण (फ्यूमिगेशन) उपयोगी हो सकता है।

4. जीवाणुहीन उत्पादों का विनिर्माण

- 4.1 जीवाणुहीन उत्पादों के विनिर्माण के लिए स्वच्छ क्षेत्रों को पर्यावरण की अपेक्षित विशेषता के अनुसार वर्गीकृत किया जात है। प्रत्येक विनिर्माण कार्य के लिए, हस्तन किए जा रहे उत्पाद या सामग्री के कणों या सूक्ष्मजैवीय संदूषण के जोखिम को न्यूनतम करने के लिए प्रचालन अवस्था में पर्यावरणीय स्वच्छता का एक उपयुक्त स्तर अपेक्षित होता है।
- 4.2 वायु, सतह आदि के सूक्ष्मजैवीय या कण स्वच्छता का निर्धारण करने की पद्धतियों पर विस्तृत सूचना इस भाग में नहीं दी गई है। आईएसओ 14644-1 का उपयोग वायुवाहित कणों की एकाग्रता (नमूना स्थलों की संख्या का निर्धारण, नमूने के आकार के परिकलन और प्राप्त डेटा से वर्गीकरण के मूल्यांकन) के अनुसार स्वच्छता के वर्गीकरण के लिए किया जाएगा। तालिका-1 का उपयोग वायुवाहित कणों हेतु स्वच्छ क्षेत्रों की निगरानी के आधार के रूप में प्रयुक्त किए जाने वाले स्तरों का निर्धारण करने के लिए किया जाएगा।
- 4.3 जीवाणुहीन भेषज उत्पादों के विनिर्माण के लिए स्वच्छ क्षेत्रों के चार ग्रेडों को निम्नानुसार स्थापित किया गया है:
- ग्रेड कः** उच्च जोखिम वाले प्रचालन यथा भराव एवं निर्जीवाणुक कनेक्शन के लिए स्थानीय क्षेत्र। सामान्यतः ऐसी स्थितियां, किसी दिशाहीन वायु-बहाव कार्य केंद्र का उपयोग करके प्राप्त की जाती है। दिशाहीन वायु-प्रवाह प्रणालियां, अंतिम रूप से शोधित या वायु वितरण प्रणाली के 15-30 से.मी. नीचे निर्धारित परीक्षण स्थान पर 0.36-0.54 एम/एस (मार्गदर्शन मूल्य) की समरूप वायुगति देगी। कार्यस्तर पर वेग 0.36 एम/एस से कम नहीं होगा। दिशाहीन वायु-बहाव की समानता तथा प्रभाव का प्रदर्शन, वायु-बहाव प्रदर्शन परीक्षण करके किया जाएगा।
- ग्रेड खः** निर्जीवाणुक उत्पाद तथा बहाव में ग्रेड क क्षेत्र के लिए यह एक पृष्ठभूमि पर्यावरण है।
- ग्रेड सी एवं डीः** जीवाणुहीन उत्पादों के विनिर्माण में कम संवेदनशील चरणों या ऐसे कार्य करने के स्वच्छ क्षेत्र, जिसके दौरान उत्पाद प्रत्यक्ष रूप में (अर्थात् निर्जीवाणुक कनेक्टर से निर्जीवाणुक संपर्क और किसी जुड़ी प्रणाली में प्रचालन) प्रभावित नहीं होता।
- क्लोज्ड आइसोलेटर्स और ग्लोव बॉक्सों में एक दिशाहीन वायु-बहाव एवं कम वेग का उपयोग किया जा सकेगा।
- 4.4 ख, ग और घ वायु ग्रेडों तक पहुंचने के लिए, कमरे के आकार और उसमें उपस्थित उपस्करों तथा कार्मिकों के लिए वायु बदलाव की मात्रा उपयुक्त होगी।
- 4.5 उच्च दक्षता वाली कणीय वायु (जिसे इससे आगे एचईपीए कहा जाएगा) फिल्टर प्रत्येक 6 महीने और अधिकतर 12 महीनों के अनुशंसित अंतराल पर आईएसओ 14644-3 के अनुसार एक स्थापित फिल्टर रिसाव परीक्षण के अधीन होंगे। नियमित रिसाव परीक्षण करने का उद्देश्य यह सुनिश्चित करना है कि फिल्टर, मीडिया फिल्टर फ्रेम और फिल्टर सील रिसाव से मुक्त हैं। एचईपीए रिसाव परीक्षण के लिए चुना गया एयरोसोल सूक्ष्मजैविक विकास में सहायक नहीं होगा और कणों की एक पर्याप्त या बहु-संख्या से संपन्न होगा। एचईपीए फिल्टर पैचिंग की अनुमति फिल्टर विनिर्माता तथा स्व-स्थाने कार्य पर निर्भर होगी बशर्ते कि पैच आकार एवं पद्धतियां आईएसओ 1822-4 की सिफारिशों का पालन करती हों।
- 4.6 स्वच्छ कमरों एवं स्वच्छ वायु उपस्करों को आईएसओ 14644 के अनुसार वर्गीकृत किया जाएगा।
- 4.6.1 वर्गीकरण प्रचालन प्रक्रिया पर्यावरणीय निगरानी से स्पष्ट रूप से अलग रखी जाएगी। प्रत्येक ग्रेड के लिए अधिकतम अनुमत वायुवाहित कणों की एकाग्रता तालिका-1 में दी गई है।

तालिका 1
अधिकतम अनुमत वायु-वाहित कण एकाग्रता

| ग्रेड | तालिकाबद्ध आकार से अधिक या उसके बराबर प्रति एम ³ कणों की अधिकतम अनुमत संख्या | | | |
|-------|---|--------------|---------------|--------------|
| | अन्य में ए | | प्रचालन में ए | |
| | 0.5 माइक्रोन | 5.0 माइक्रोन | 0.5 माइक्रोन | 5.0 माइक्रोन |

| | | | | |
|---|----------|-------|-------------------|-------------------|
| क | 3520 | 20 | 3520 | 20 |
| ख | 3520 | 29 | 352,000 | 2900 |
| ग | 352,000 | 2900 | 3520000 | 29000 |
| घ | 3 520000 | 29000 | निर्धारित नहीं है | निर्धारित नहीं है |

- ए “अन्य में” अवस्था वह स्थिति है जहां स्थापना, लगाए गए उपस्करों से संपन्न है और उपभोक्ता तथा वितरक द्वारा सहमत तरीके से परिचालित की जाती है, किंतु जिसमें कोई कार्मिक शामिल न हो।
- ब “प्रचालन” अवस्था वह स्थिति है जहां स्थापना, निर्धारित प्रचालन विधि से कार्य कर रही है और जहां कार्मिक निर्धारित संख्या में उपस्थित हों। क्षेत्र एवं उससे संबद्ध पर्यावरणीय नियंत्रण प्रणालियां “अन्य में” तथा “प्रचालन में” अवस्था में तैयार की जाएंगी।
- 4.6.2 ग्रेड ए जोनों में वर्गीकरण उद्देश्यों के लिए, प्रति नमूना स्थान पर 1 एमए का न्यूनतम नमूना मात्रा लिया जाएगा। ग्रेड 1 का जिक्र करते हुए, ग्रेड ए के लिए एयरबोर्न कण वर्गीकरण आईएसओ 4.8 कणों ≥ 5.0 माइक्रोन के लिए सीमा से निर्धारित होता है। ग्रेड बी (अन्य में) के लिए हवाई कण वर्गीकरण दोनों कण आकार पर विचार के लिए आईएसओ 5 है। ग्रेड सी (अन्य में और संचालन में) के लिए क्रमशः कण वर्गीकरण आईएसओ 7 और आईएसओ 8 है। ग्रेड डी (अन्य में) के लिए एयरबोर्न कण वर्गीकरण आईएसओ 8 है। वर्गीकरण उद्देश्यों के लिए आईएसओ 14644-1 पद्धति नमूना स्थानों की न्यूनतम संख्या और नमूना आकार को परिभाषित करता है जो कि सबसे बड़े कण आकार की श्रेणी सीमा और विधि एकत्रित डेटा का मूल्यांकन के आधार पर माना जाता है। नमूना मात्रा आईएसओ 14644-1 खंड बी.4.2 के अनुसार निर्धारित की जाएगी। हालांकि, निम्न ग्रेड (ऑपरेशन में ग्रेड सी और अन्य में ग्रेड डी) के लिए प्रति स्थान नमूना मात्रा कम से कम 2 लीटर होगी और प्रति स्थान नमूना समय 1 मिनट से कम नहीं होगा।
- 4.6.3 नमूना ट्यूबिंग की एक छोटी अवधि के साथ पोर्टेबल कण काउंटर का उपयोग कणों के नुकसान से बचने के लिए वर्गीकरण उद्देश्यों के लिए किया जाएगा ≥ 5.0 माइक्रोन। आइसोकायनेटिकनमूना शीर्ष दिशाहीन वायुबहाव प्रणाली में इस्तेमाल किया जाएगा।
- 4.6.4 “संचालन में” वर्गीकरण सामान्य संचालन के दौरान प्रदर्शित किया जा सकता है, नकली परिचालन या मीडिया भरने के दौरान सबसे खराब मामले सिमुलेशन की आवश्यकता होती है। आईएसओ 14644-2 निर्धारित किए गए सफाई वर्गीकरण के साथ निरंतर अनुपालन का प्रदर्शन करने के लिए परीक्षण पर जानकारी प्रदान करता है।
- 4.7 स्वच्छ कमरे और साफ-वायु उपकरणों की निगरानी नियमित रूप से प्रचालन में की जाएगी और औपचारिक जोखिम विश्लेषण अध्ययन और कमरे और / या स्वच्छ वायु उपकरणों के वर्गीकरण के दौरान प्राप्त परिणामों के आधार पर निगरानी स्थानों पर की जाएगी।
- 4.7.1 ग्रेड ए जोन के लिए, कण निगरानी महत्वपूर्ण प्रसंस्करण की पूर्ण अवधि के लिए की जाएगी, जिसमें उपकरण असेंबली शामिल है, सिवाय इसके कि प्रक्रिया में दूषित पदार्थों द्वारा उचित ठहराया गया है जो कण काउंटर को नुकसान पहुंचाएंगे या खतरे का सामना करेंगे, उदाहरण के लिए, जीवित जीव और रेडियोलॉजिकल खतरे। ऐसे मामलों में नियमित उपकरण स्थापना संचालन के दौरान निगरानी जोखिम होने से पहले की जाएगी। नकली परिचालन के दौरान निगरानी भी की जाएगी। ग्रेड ए जोन की आवृत्ति और नमूना आकार पर निगरानी की जाएगी जैसे कि सभी हस्तक्षेप, क्षणिक घटनाएं और किसी भी प्रणाली में गिरावट पर निगरानी रखी जाएगी और चेतावनी सीमा पार होने पर चेतावनी दी जाएगी। यह स्वीकार

किया जाता है कि उत्पाद भरावके समय कणों या कणों के सृजन या उत्पादन से कण गिरने के स्थानों के कारण ≥ 5.0 माइक्रोन कणों के निम्न स्तर को प्रदर्शित करना हमेशा संभव नहीं हो सकता है।

- 4.7.2 यह अनुशंसा की जाती है कि ग्रेड बी जोन्स के लिए एक समान प्रणाली का उपयोग किया जाए, हालांकि नमूना आवृत्ति में कमी आ सकती है। कण निगरानी प्रणाली का महत्व आसन्न ग्रेड ए और बी जोनों के बीच अलगाव की प्रभावशीलता द्वारा निर्धारित किया जाएगा। ग्रेड बी जोन की आवृत्ति पर और एक नमूना आकार के साथ निगरानी की जाएगी कि प्रदूषण के स्तर में परिवर्तन और सिस्टम की किसी भी गिरावट पर नियंत्रण कर लिया जाएगा और चेतावनी सीमा पार होने पर चेतावनी दी जाएगी।
- 4.7.3 वायुरहित कण निगरानी प्रणालियों में स्वतंत्र कण काउंटर; एक कण काउंटर में कई गुना जुड़े अनुक्रमिक रूप से उपयोग नमूने बिंदुओं का एक नेटवर्क; या निगरानी बिंदुओं के पास स्थित और डेटा अधिग्रहण प्रणाली से जुड़े कई छोटे कण काउंटर शामिल हो सकते हैं। सिस्टम के संयोजन का भी इस्तेमाल किया जा सकता है। चयनित प्रणाली कण आकार के लिए उपयुक्त होगा।
- जहां रिमोट नमूना प्रणाली का उपयोग किया जाता है, ट्यूबिंग में किसी भी झुकाव के ट्यूबिंग और त्रिज्या की लंबाई को ट्यूबिंग में कण की कमी के संदर्भ में माना जाएगा। निगरानी प्रणाली का चयन विनिर्माण संचालन में उपयोग की जाने वाली सामग्रियों द्वारा प्रस्तुत किसी भी जोखिम का विवरण लेगा, उदाहरण के लिए, जीव या रेडियोफार्मास्यूटिकल्स में शामिल हैं।
- 4.7.4 स्वचालित सिस्टम का उपयोग करके निगरानी उद्देश्यों के लिए, लिए गए नमूने के आकार आमतौर पर उपयोग की जाने वाली प्रणाली की नमूना दर का एक कार्य होगा। नमूना मात्रा के लिए यह आवश्यक नहीं है कि स्वच्छ कमरे और स्वच्छ वायु उपकरणों के औपचारिक वर्गीकरण के लिए इसका उपयोग किया जाए।
- 4.7.5 "अन्य में" अवस्था के लिए तालिका 1 में दी गई वायुमंडलीय कण की स्थिति ऑपरेटिंग कर्मियों की अनुपस्थिति में लगभग प्रचालन पूरा होने के बाद 15-20 मिनट (मार्गदर्शन मूल्य) की छोटी "साफ-सफाई" या "पुनर्प्राप्ति" अवधि के बाद प्राप्त की जाएगी। उत्पाद ए या खुले कंटेनर को पर्यावरण के संपर्क में आने पर उत्पाद ए के आसपास तुरंत "प्रचालन में" ग्रेड ए के लिए तालिका 1 में दी गई कण की स्थिति को बनाए रखा जाएगा। "साफ-सफाई" या "रिकवरी" परीक्षण निर्धारित समय के भीतर 100 के कारक द्वारा कण एकाग्रता में परिवर्तन का प्रदर्शन करेगा (आईएसओ 14644-3 खंड बी.12)।
- 4.7.6 प्रचालन के दौरान विभिन्न स्वच्छ क्षेत्रों की सफाई के नियंत्रण को प्रदर्शित करने के लिए, उनका निरीक्षण वायुवाहित कणों और माइक्रोबियल प्रदूषण के लिए किया जाएगा। "अन्य में" और "संचालन में" वर्गीकरण के अलावा, महत्वपूर्ण स्थानों पर वायुवाहित कणों की समय-समय पर "संचालन में" निगरानी की जाएगी। नमूना योजना को वर्गीकरण के लिए उपयोग के समान नहीं होना चाहिए। स्थान और नमूना आकार प्रक्रिया और प्रदूषण जोखिम के आकलन के आधार पर निर्धारित किए जाएंगे।
- 4.7.7 प्रचालन में ग्रेड सी और डी क्षेत्रों की निगरानी गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन के सिद्धांतों के अनुसार की जाएगी। आवश्यकताओं और चेतावनी / कार्य सीमाएं किए गए संचालन की प्रकृति पर निर्भर होगी, लेकिन अनुशंसित "साफ-सफाई अवधि" प्राप्त की जाएगी।
- 4.7.8 तापमान और सापेक्ष आर्द्रता जैसी अन्य विशेषताएं, किए गए संचालन की प्रकृति उत्पाद पर निर्भर करती हैं। ये मापदंड निर्धारित सफाई मानक में हस्तक्षेप नहीं करेंगे।
- 4.7.9 विभिन्न ग्रेडों में किए जाने वाले प्रचालन के उदाहरण तालिका 2 में दिए गए हैं।

तालिका 2
विभिन्न ग्रेडों में किए जाने वाले संचालन के उदाहरण

| ग्रेड | अंतिम रूप से जीवाणुविहीन उत्पाद के उदाहरण |
|-------|---|
| क | उत्पादों को भरना, जो असामान्य रूप से जोखिम में हैं |
| ख | मशीनों को भरने और सील करने का स्थान, समाधान की तैयारी, (जब आमतौर पर जोखिम हो), आमतौर पर जोखिम पर उत्पाद भरना। |
| ग | बाद में भरने के लिए घोल और घटकों के मोल्टिंग, ब्लाइंग (पूर्व-निर्माण) कार्य। |

| ग्रेड | विसंक्रामक उत्पादों के लिए प्रचालन के उदाहरण |
|-------|--|
| क | विसंक्रामक उत्पाद एवं भराव |
| ख | ग्रेड ए की आवश्यकता वाली गतिविधियों के लिए पृष्ठभूमि कक्ष स्थिति |
| ग | फ़िल्टर करने के लिए घोल तैयार करना |
| घ | धोने के बाद घटकों का प्रचालन |

- 4.8 प्रचालन वाले ग्रेड ए-डी की सूक्ष्म जीव स्वच्छता को नियंत्रित करने के लिए स्वच्छ क्षेत्रों की निगरानी की जाएगी। जहां विसंक्रामक ऑपरेशंस किए जाते हैं, मॉनिटरिंग प्लेट्स, वॉल्यूमेट्रिक वायु और सतह नमूनाकरण (जैसे स्वैब्स और संपर्क प्लेट्स) जैसी विधियों का उपयोग करके निगरानी की जाएगी। संचालन में प्रयुक्त नमूनाकरण विधियों को क्षेत्र की सुरक्षा में हस्तक्षेप नहीं करना चाहिए। तैयार उत्पाद रिलीज के लिए बैच दस्तावेज़ीकरण की समीक्षा करते समय निगरानी के परिणाम पर विचार किया जाएगा। महत्वपूर्ण परिचालन, उदाहरण के लिए सिस्टम, सफाई और स्वच्छता के सत्यापन के बाद सतहों और कर्मियों की निगरानी की जाएगी। उत्पादन प्रचालन के बाहर अतिरिक्त सूक्ष्म जैविक निगरानी करना भी आवश्यक होगा।
- 4.9 केंद्र में चेतावनी और कार्य सीमा निर्धारित करने और पर्यावरण स्वच्छता में रुझानों की निगरानी के उद्देश्य से माइक्रोबियल प्रदूषण का पता लगाने के स्तर स्थापित किए जाएंगे। प्रचालन में स्वच्छ क्षेत्रों की सूक्ष्म जैविक निगरानी के लिए कॉलोनी बनाने वाली इकाइयों (सीएफयू) में व्यक्त की गई सीमाएं तालिका 3 में दी गई हैं। तालिका में नमूनाकरण विधियों और संख्यात्मक मान विनिर्देशों को दर्शाने के लिए नहीं हैं, केवल जानकारी के लिए हैं।

तालिका-3
सूक्ष्मजैवीयसंदूषण के लिए अनुशंसित सीमाएं*

| ग्रेड | वायु नमूना (सीएफयू / एम 3) | प्लेट सेट करें (व्यास 90 मिमी) (सीएफयू / 4 घंटे) ^ख | संपर्क प्लेटें (व्यास 55 मिमी) (सीएफयू / प्लेट) | ग्लब प्रिंट (5 उंगलियां) (सीएफयू / दस्ताने) |
|-------|----------------------------|---|---|---|
| क | <1 | <1 | <1 | <1 |
| ख | 10 | 5 | 5 | 5 |
| ग | 100 | 50 | 25 | - |
| घ | 200 | 100 | 50 | - |

सीएफयू: कॉलोनी बनाने वाली इकाइयां

क्ये औसत मान हैं

व्यक्तिगत निपटान प्लेटों को 4 घंटे से भी कम समय के लिए उजागर किया जा सकता है।

- 4.10 उचित चेतावनी और कार्य सीमा कण और सूक्ष्म जैवीय निगरानी के परिणामों के लिए निर्धारित की जाएगी। यदि कार्य सीमाएं पार हो गई हैं या चेतावनी सीमाओं में एक प्रवृत्ति की पहचान की गई है, तो जांच शुरू की जाएगी और प्रचालन प्रक्रियाओं में निर्धारित अनुसार उचित सुधारात्मक कार्रवाई की जाएगी।
- 4.11 इस भाग में निर्दिष्ट क्षेत्र ग्रेड का चयन निर्माता द्वारा किए जा रहे प्रक्रिया प्रचालन की प्रकृति के आधार पर किया जाएगा और वैलीडेशन (अर्थात् विसंक्रामक मीडिया भराव या अन्य प्रकार के प्रक्रिया सिमुलेशन) का उपयोग प्रसंस्करण धरता समय तथा अधिकतम भराव अवधि स्थापित करने के लिए किया जाता है। किसी उपयुक्त प्रसंस्करण क्षेत्र पर्यावरण तथा समय-सीमा का निर्धारण सूक्ष्म जैवीय संदूषण (जैव संख्या) पर आधारित होगा।

4.11.1 अंतिम रूप से रोगाणुहीन उत्पाद

4.11.1.1 निम्न सूक्ष्म जैविक जैव संख्या तथा शोधन एवं रोगाणुहीनता से पहले कण संख्या सुनिश्चित करने के लिए कम से कम एक ग्रेड पर्यावरण तैयार किया जाएगा। जहां उत्पाद माइक्रोबियल संदूषण होने का असामान्य जोखिम है (उदाहरण के लिए क्योंकि यह सक्रिय रूप से माइक्रोबियल वृद्धि का समर्थन करता है, रोगाणुनाशन से पहले लंबी अवधि के लिए आयोजित किया जाना चाहिए, या मुख्य रूप से खुले बर्तनों में संसाधित किया जाना चाहिए), तैयारी आमतौर पर ग्रेड सी पर्यावरण में की जाएगी।

4.11.1.2 टर्मिनल रोगाणुनाशन के लिए उत्पादों की फिलिंग आमतौर पर कम से कम ग्रेड सी पर्यावरण में किया जाएगा।

4.11.1.3 जहां उत्पाद पर्यावरण से संदूषण होने का असामान्य जोखिम है (उदाहरण के लिए क्योंकि भरने की प्रक्रिया धीमी है, कंटेनर बड़े मुंह वाले हैं या सीलिंग से पहले कुछ सेकंड से अधिक समय के लिए आवश्यक रूप से खुले हुए हैं) कम से कम एक ग्रेड सी पृष्ठभूमि के साथ क्षेत्र फिलिंग ग्रेड ए जोन में की जाएगी।

4.11.1.4 मलहम, क्रीम, निलंबन और पायस की तैयारी और फिलिंग आम तौर पर टर्मिनल रोगाणुनाशन से पहले ग्रेड सी पर्यावरण में किया जाएगा।

4.11.2 एसेप्टिक तैयारी

4.11.2.1 धोने के बाद घटकों को कम से कम ग्रेड डी पर्यावरण में रखा जाएगा। विसंक्रमित शुरू करने वाली सामग्रियों और घटकों का संचालन, प्रक्रिया में बाद में सूक्ष्मजीव-बनाए रखने वाले फिल्टर के माध्यम से रोगाणुनाशन या निस्पंदन के अधीन होने तक, ग्रेड बी पृष्ठभूमि के साथ ग्रेड ए वातावरण में किया जाएगा।

4.11.2.2 प्रक्रिया के दौरान रोगाणुनाशन-फिल्टर किए जाने वाले घोलों की तैयारी ग्रेड सी पर्यावरण में की जाएगी (जब तक एक बंद प्रणाली का उपयोग नहीं किया जाता है, इस मामले में वर्ग डी पर्यावरण उचित हो सकता है)। यदि रोगाणुनाशन फिल्टर नहीं किया जाता है (इसलिए एक एसेप्टिक मैनिपुलेशन) सामग्री और उत्पादों की तैयारी ग्रेड ए पर्यावरण में ग्रेड बी पृष्ठभूमि के साथ की जाएगी।

4.11.2.3 एसेप्टिक रूप से तैयार उत्पादों को संभालने और भरने के साथ-साथ उजागर स्टेराइल उपकरण का संचालन ग्रेड ए में ग्रेड बी पृष्ठभूमि के साथ किया जाएगा।

4.11.2.4 आंशिक रूप से बंद कंटेनरों का स्थानांतरण, जिनका फ्रीज-सुखाने में उपयोग किया जाता है, स्टॉपरिंग पूरा होने से पहले पूर्ण किया जाता है, ग्रेड बी पृष्ठभूमि के साथ या ग्रेड बी वातावरण में सीलबंद स्थानांतरण ट्रे में ग्रेड ए वातावरण में किया जाएगा।

- 4.11.2.5 स्टेराइल मलहम, क्रीम, सस्पेंशन्स की तैयारी और फिलिंग ग्रेड ए पर्यावरण में ग्रेड बी पृष्ठभूमि के साथ किया जाएगा जब उत्पाद को बाहर रखा जाता है और बाद में फ़िल्टर नहीं किया जाता है।

5. प्रसंस्करण

- 5.1 संदूषण को कम करने के लिए रोगाणुनाशन से पहले चरणों सहित सभी प्रसंस्करण चरणों के दौरान सावधानी बरती जाएगी।
- 5.2 आम तौर पर, जीवित सूक्ष्मजीवों की तैयारी नहीं की जाएगी, न ही कंटेनर अन्य दवा उत्पादों के प्रसंस्करण के लिए उपयोग किए जाने वाले क्षेत्रों में भरी जाएगी। हालांकि, यदि निर्माता लाइव सूक्ष्मजीवों के प्रभावी रोकथाम और निर्जलीकरण को प्रदर्शित और मान्य कर सकता है, तो बहुदेशीय सुविधाओं का उपयोग उचित हो सकता है। मृत जीवों या जीवाणु निष्कर्षों वाली टीकों को अन्य रोगाणुनाशक दवा उत्पादों को समान परिसर में कंटेनर में बांटा जा सकता है, बशर्ते निष्क्रियता प्रक्रिया को ठीक से सत्यापित किया गया हो।
- जब बहु-उत्पाद सुविधाओं का उपयोग जीवित सूक्ष्मजीवों और अन्य रोगाणुनाशक दवा उत्पादों के निर्माण के लिए किया जाता है, तो निर्माता प्रदूषण को कम करने के लिए सावधानी बरतने के अलावा, जीवित सूक्ष्मजीवों के प्रभावी निर्जलीकरण को प्रदर्शित और मान्य करेगा।
- 5.3 एसेप्टिक प्रसंस्करण के सत्यापन में पोषक तत्व (मीडिया भरने) का उपयोग करके प्रक्रिया सिमुलेशन परीक्षण शामिल होगा। पोषक तत्व का चयन पोषक तत्व के रोगाणुनाशन के लिए उत्पाद और चुनिंदाता, स्पष्टता, एकाग्रता और उपयुक्तता के खुराक के आधार पर किया जाएगा।
- 5.4 प्रक्रिया सिमुलेशन परीक्षण एसेप्टिक विनिर्माण चरण का यथासंभव अनुकरण की दिशा में अनुकरण करेगा, सिवाय इसके कि गतिविधि किसी भी संभावित माइक्रोबियल प्रदूषण का कारण बन सकती है।
- 5.5 प्रक्रिया सिमुलेशन परीक्षण लगातार तीन संतोषजनक सिमुलेशन परीक्षण चलाकर सत्यापन के हिस्से के रूप में किया जाएगा। इन परीक्षणों को परिभाषित अंतराल पर और हीटिंग, वेंटिलेशन और एयर कंडीशनिंग (एचवीएसी) प्रणाली, उपकरण या प्रक्रिया में किसी भी महत्वपूर्ण संशोधन के बाद दोहराया जाएगा। प्रक्रिया सिमुलेशन परीक्षण सामान्य उत्पादन के साथ-साथ सबसे खराब स्थिति के दौरान होने वाली गतिविधियों और हस्तक्षेपों को निगमित करेगा। प्रक्रिया सिमुलेशन परीक्षण किसी भी समय से संबंधित और परिचालन विशेषताओं का समाधान करने के लिए प्रत्येक शिफ्ट और शिफ्ट परिवर्तन के प्रतिनिधि होंगे।
- 5.6 मीडिया फिलिंग के लिए उपयोग किए गए कंटेनरों की संख्या वैध मूल्यांकन को सक्षम करने के लिए पर्याप्त होगी। छोटे बैचों के लिए मीडिया फिलिंग के लिए कंटेनर की संख्या कम से कम उत्पाद बैच के आकार के बराबर होगी। लक्ष्य शून्य वृद्धि होगा और निम्नलिखित लागू होंगे:
- 5000 से कम इकाइयों को भरते समय, कोई संदूषित इकाइयों का पता नहीं लगाया जाएगा।
 - 5000-10000 इकाइयों की फिलिंग करते समय:
 - एक संदूषित इकाई के परिणामस्वरूप एक दोहराना मीडिया फिलिंग पर विचार करने सहित एक जांच होगी;
 - दो संदूषित इकाइयों पर विचार किया जाता है;
 - 10000 से अधिक इकाइयों को भरते समय:
 - एक संदूषित इकाई के परिणामस्वरूप जांच होगी;
 - निम्न जांच की वैधता के कारण हेतु दो संदूषित इकाइयों पर विचार किया जाता है;
- 5.7 किसी भी चालू आकार के लिए, माइक्रोबियल संदूषण की अंतःक्रियात्मक घटनाएं निम्न-स्तर के संदूषण का संकेत हो सकती हैं जिनकी जांच की जाएगी। सकल असफलताओं की जांच में अंतिम सफल मीडिया फिलिंग के बाद निर्मित बैचों की स्टेरिलिटी आश्वासन पर संभावित प्रभाव शामिल होगा।

- 5.8 यह सुनिश्चित करने के लिए ध्यान रखा जाएगा कि कोई भी सत्यापन प्रक्रियाओं से समझौता नहीं करता है।
- 5.9 पानी के स्रोत, जल उपचार उपकरण और इलाज किए गए पानी की निगरानी नियमित रूप से रसायनों, जैविक प्रदूषण और एंडोटोक्सिन के साथ प्रदूषण के लिए की जाएगी ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि पानी इसके उपयोग के लिए उपयुक्त विनिर्देशों का अनुपालन करता है। अभिलेख निगरानी और किसी भी कार्रवाई के परिणामों का रखरखाव करेंगे।
- 5.10 स्वच्छ क्षेत्रों में गतिविधियां, विशेष रूप से जब एसेप्टिक परिचालन प्रगति पर हैं, उन्हें न्यूनतम रखा जाएगा और कर्मियों के आंदोलन को नियंत्रित और विधिवत किया जाएगा, ताकि अत्यधिक गतिविधि के कारण कणों और जीवों के अत्यधिक बहाव को टाला जा सके। जहां तक संभव हो, कर्मियों को ग्रेड ए जोनों से बाहर रखा जाएगा। पहने हुए वस्त्रों की प्रकृति और कर्मियों से मुक्त प्रदूषण के जोखिम को कम करने के कारण परिवेश का तापमान और आर्द्रता असुविधाजनक नहीं होगी।
- 5.11 फाइबर उत्पन्न करने के लिए उत्तरदायी कंटेनरों और सामग्रियों की उपस्थिति स्वच्छ क्षेत्रों में कमी करेगी और जब सशक्त कार्य प्रगति पर है तो पूरी तरह से टाल देगी।
- 5.12 घटक, थोक उत्पाद कंटेनर और उपकरण को अंतिम सफाई प्रक्रिया के बाद इस तरह से संभाला जाएगा ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि वे फिर से दूषित नहीं हैं। घटकों के साथ-साथ थोक उत्पाद कंटेनर और उपकरणों के प्रसंस्करण के चरण की पहचान भली-भांति की जाएगी।
- 5.13 धुलाई, सुखाने और घटकों के निर्जलीकरण, थोक उत्पाद कंटेनर और उपकरणों के साथ-साथ रोगाणुनाशन और उपयोग के बीच अंतराल, जितना संभव हो सके उतना छोटा होगा और मान्य भंडारण स्थितियों के लिए उचित समय-सीमा के अधीन होगा।
- 5.14 एक समाधान की तैयारी की शुरुआत और बैक्टीरिया-बनाए रखने वाले फ़िल्टर के माध्यम से इसके रोगाणुनाशन या निस्पंदन के बीच का समय, जितना संभव हो, उतना छोटा होगा। प्रत्येक उत्पाद के लिए अधिकतम स्वीकार्य समय निर्धारित किया जाएगा जो इसकी संरचना और भंडारण की निर्धारित विधि को ध्यान में रखता है।
- 5.15 कोई भी उत्पाद जिसका उपयोग सफाई करने के लिए किया जाता है, उसे एक निर्जलीकरण फ़िल्टर के माध्यम से पारित किया जाएगा।
- 5.16 रोगाणुनाशन से पहले बाँयो-बर्डन मात्रा की निगरानी की जाएगी। रोगाणुनाशन से ठीक पहले संदूषण पर कामकाजी सीमाएं होंगी, जो उपयोग की जाने वाली विधि की दक्षता से संबंधित हैं। बाँयो-बर्डन मात्रा प्रत्येक बैच पर असंतुलित रूप से भरे उत्पादों और अंततः निर्जलित उत्पादों के लिए किया जाएगा। जहां अतिरिक्त रोगाणुनाशन पैरामीटर टर्मिनल रोगाणुनाशन वाले उत्पादों के लिए सेट किए जाते हैं, बाँयो-बर्डन मात्रा की केवल उपयुक्त निर्धारित अंतराल पर निगरानी रखी जा सकती है। पैरामीट्रिक रिलीज सिस्टम के लिए, बाँयो-बर्डन परख प्रत्येक बैच पर किया जाएगा और इन-प्रोसेस टेस्ट के रूप में माना जाएगा। जहां उचित एंडोटोक्सिन्स के स्तर पर नजर रखी जाएगी। सभी समाधान, विशेष रूप से बड़ी मात्रा में इन्फ्यूजन तरल पदार्थ, सूक्ष्मजीव-बनाए रखने वाले फ़िल्टर के माध्यम से पारित किए जाएंगे, यदि संभव हो तो फिलिंग से पहले तुरंत बने हों।
- 5.17 घटक, थोक उत्पाद कंटेनर, उपकरण, और स्वच्छ क्षेत्र में आवश्यक किसी भी अन्य आर्टिकल्स जहां एसेप्टिक कार्य प्रगति पर है, को एसेप्टिक किया जाएगा और दीवार में सील किए गए डबल-एंडेड रोगाणुनाशन के माध्यम से क्षेत्र में जहां भी संभव हो सके। प्रदूषण के परिचय को रोकने वाली अन्य प्रक्रियाएं कुछ परिस्थितियों में स्वीकार्य हो सकती हैं।
- 5.18 किसी भी नई प्रसंस्करण प्रक्रिया की प्रभावकारिता को सत्यापित किया जाएगा और उसके बाद नियमित अंतराल पर सत्यापन दोहराया जाएगा या जब प्रक्रिया या उपकरण में कोई महत्वपूर्ण परिवर्तन किया जाएगा।

6. कीटाणुशोधन

- 6.1 जब भी संभव उत्पाद कीटाणुशोधन होने का इरादा रखते हैं तो अंततः उनके अंतिम कंटेनर में गर्मी द्वारा निर्जलित किया जाएगा। जहां एक पैक प्रकार (उत्पाद के प्रशासन के लिए जरूरी है, जैसे प्लास्टिक आई-ड्रॉप की बोतलों) की अस्थिरता या असंगतता की अस्थिरता के कारण हीटिंग द्वारा टर्मिनल कीटाणुशोधन करना संभव नहीं है, तो निस्पंदन और/या एसेप्टिक प्रसंस्करण के अनुसरण करते हुए टर्मिनल कीटाणुशोधन के वैकल्पिक तरीके का प्रयोग करने का निर्णय लिया जाएगा।
- 6.2 आयनीकरण विकिरण के साथ विकिरण द्वारा नमी या शुष्क ताप के उपयोग द्वारा यह नोट करते हुए कि पराबैंगनी विकिरण आमतौर पर कीटाणुशोधन का स्वीकार्य तरीका नहीं है), एथिलीन ऑक्साइड (या अन्य उपयुक्त गैसीय कीटाणुशोधन एजेंट) द्वारा, स्टेराइल अंतिम कंटेनरों की बाढ़ की एसेप्टिक फिलिंग के साथ निस्पंदन के द्वारा कीटाणुशोधन प्राप्त किया जा सकता है। प्रत्येक विधि के फायदे और नुकसान होते हैं। जहां संभव और व्यावहारिक हो, वहां ताप कीटाणुशोधन को चुना जा सकता है। किसी भी मामले में कीटाणुशोधन प्रक्रिया विपणन और विनिर्माण प्राधिकरणों के अनुसार होना चाहिए।
- 6.3 प्रारंभिक सामग्रियों का माइक्रोबियल संदूषण न्यूनतम होगा और कीटाणुशोधन से पहले उनके बाँयो बर्डन मात्रा की निगरानी की जाएगी। विनिर्देशों में माइक्रोबायोलॉजिकल गुणवत्ता के लिए आवश्यकताएं शामिल होंगी जब इसकी आवश्यकता निगरानी द्वारा इंगित की गई हो।
- 6.4 सभी कीटाणुशोधन प्रक्रियाओं को सत्यापित किया जाएगा। विशेष ध्यान तब दिया जाएगा जब अंगीकार करने वाली कीटाणुशोधन विधि को ऐसी तैयारी के लिए उपयोग किया जाता है जो एक साधारण जलीय या तेल घोल नहीं है, उदाहरण के लिए, कोलाइडियल सस्पेंशन।
- 6.5 किसी भी कीटाणुशोधन प्रक्रिया को अपनाया जाने से पहले, उत्पाद के लिए इसकी उपयुक्तता और प्रत्येक प्रकार के भार के सभी हिस्सों में वांछित कीटाणुशोधन की स्थिति को प्राप्त करने में इसकी दक्षता को वास्तविक माप और जैविक संकेतकों द्वारा जहां उचित हो, के द्वारा प्रदर्शित किया जाएगा। प्रक्रिया की वैधता निर्धारित अंतराल पर कम से कम वर्ष में एक बार सत्यापित की जाएगी, और जब भी उपकरण में महत्वपूर्ण संशोधन किए जाते हैं। परिणामों का रिकॉर्ड रखा जाएगा।
- 6.6 प्रभावी कीटाणुशोधन के लिए पूरी सामग्री को आवश्यक उपचार के अधीन किया जाएगा और प्रक्रिया को यह सुनिश्चित करने के लिए डिज़ाइन किया जाएगा कि यह हासिल किया गया है।
- 6.7 जैविक संकेतकों को केवल कीटाणुशोधन प्रक्रिया की निगरानी करने की एक अतिरिक्त विधि के रूप में माना जाएगा। उन्हें निर्माता के निर्देशों के अनुसार संग्रहीत और उपयोग किया जाएगा, और उनकी गुणवत्ता सकारात्मक नियंत्रण द्वारा जांच की जाएगी। यदि उनका उपयोग किया जाता है, तो उनसे माइक्रोबियल संदूषण के किसी भी स्थानांतरण से बचने के लिए सख्त सावधानी बरतनी चाहिए।
- 6.8 उन उत्पादों को अलग करने का एक स्पष्ट माध्यम होगा जो उन लोगों से विसंक्रमित नहीं हुए हैं। प्रत्येक टोकरी, ट्रे, या उत्पादों या घटकों के अन्य वाहक पर स्पष्ट रूप से सामग्री के नाम, उसकी बैच संख्या और यह संकेत कि यह विसंक्रमित हो गया है या नहीं, लिखा होगा। ऑटोक्लव टेप जैसे संकेतक का उपयोग किया जा सकता है जहां एक बैच (या सब-बैच) एक कीटाणुशोधन प्रक्रिया के माध्यम से पारित किया गया है या नहीं, लेकिन वे विश्वसनीय संकेत नहीं देते हैं कि बैच वास्तव में विसंक्रमित है।
- 6.9 सभी कीटाणुशोधन प्रक्रियाओं के लिए मान्य लोडिंग पैटर्न स्थापित किए जाएंगे।
- 6.10 विसंक्रमित रिकॉर्ड प्रत्येक कीटाणुशोधन रन के लिए उपलब्ध होंगे। उन्हें बैच-रिलीज प्रक्रिया के हिस्से के रूप में अनुमोदित किया जाएगा।

6.11.1 टर्मिनल कीटाणुशोधन

- 6.11.1.1 प्रत्येक ताप- कीटाणुशोधन चक्र उपयुक्त सटीकता और परिशुद्धता के उपयुक्त उपकरणों के माध्यम से दर्ज किया जाएगा, उदाहरण के लिए एक बड़े पैमाने पर एक समय / तापमान चार्ट पर। भार या भारित कक्ष के सबसे ठण्डे हिस्से में स्थित एक जांच द्वारा तापमान दर्ज किया जाएगा। यह बिंदु सत्यापन के दौरान निर्धारित किया गया है; तापमान को उसी स्थिति में स्थित दूसरी स्वतंत्र तापमान जांच के खिलाफ अधिमान्य रूप से चेक किया जाएगा। स्टेरलाइजेशन रिकॉर्ड प्रत्येक कीटाणुशोधन रन के लिए उपलब्ध होंगे और बैच रिलीज प्रक्रिया के हिस्से के रूप में अनुमोदित किए जाएंगे। रासायनिक या जैविक संकेतकों का भी उपयोग किया जा सकता है लेकिन शारीरिक नियंत्रण की जगह नहीं लेंगे।
- 6.11.1.2 निर्जलीकरण समय के माप से पहले पूरे लोड के लिए आवश्यक तापमान तक पहुंचने के लिए पर्याप्त समय की अनुमति दी जाएगी। इस बार प्रत्येक प्रकार के लोड को संसाधित करने के लिए यह समय निर्धारित किया जाएगा।
- 6.11.1.3 ताप कीटाणुशोधन चक्र के उच्च तापमान चरण के बाद, शीतलन के दौरान एक निर्जलित भार के प्रदूषण के खिलाफ सावधानी बरती जाएगी। उत्पाद के संपर्क में कोई ठंडा तरल पदार्थ या गैस निर्जलित हो जाएगी।
- 6.11.1.4 प्रक्रिया की निगरानी के लिए तापमान और दबाव दोनों का उपयोग किया जाएगा। नियंत्रण उपकरण सामान्य रूप से इन्स्ट्रुमेंटेशन और रिकॉर्डिंग चार्ट की निगरानी से स्वतंत्र होगा। जहां इन अनुप्रयोगों के लिए स्वचालित नियंत्रण और निगरानी प्रणाली का उपयोग किया जाता है, उन्हें यह सुनिश्चित करने के लिए मान्य किया जाएगा कि महत्वपूर्ण प्रक्रिया आवश्यकताओं को पूरा किया जाए। प्रणाली और चक्र दोषों का पंजीकरण प्रणाली द्वारा किया जाएगा और ऑपरेटर द्वारा आकलन किया जाएगा। स्वतंत्र तापमान सूचक के पढ़ने को नियमित रूप से कीटाणुशोधन अवधि के दौरान चार्ट रिकॉर्डर पर पढ़ने के खिलाफ जांच की जाएगी। कक्ष के निचले भाग में एक नाली के साथ लगाए गए कीटाणुशोधन के लिए, कीटाणुशोधन अवधि में इस स्थिति में तापमान रिकॉर्ड करना भी आवश्यक हो सकता है। वैक्यूम चरण चक्र का हिस्सा होने पर कक्ष पर नियमित रिसाव परीक्षण होंगे।
- 6.11.1.5 सीलबंद कंटेनर में उत्पादों के अलावा, निर्जलित होने वाली वस्तुओं को एक ऐसी सामग्री में लपेटा जाएगा जो हवा को हटाने और भाप के प्रवेश की अनुमति देता है लेकिन कीटाणुशोधन के बाद पुनर्संरचना रोकता है। विशेष रूप से डिज़ाइन किए गए आटोक्लेवल स्टेनलेस स्टील कंटेनर, जो भाप को प्रवेश करने और जाने के लिए हवा की अनुमति देते हैं, का भी उपयोग किया जा सकता है। भार के सभी हिस्से आवश्यक समय पर आवश्यक तापमान पर पानी या संतृप्त भाप के संपर्क में होंगे।
- 6.11.1.6 यह सुनिश्चित करने के लिए सावधानी बरतनी होगी कि निर्जलीकरण के लिए उपयोग किया जाने वाली भाप उपयुक्त गुणवत्ता (रासायनिक, सूक्ष्मजीव विज्ञान और भाप की वास्तविक जांच (जैसे सूखापन, अति ताप, और गैर-संघनित गैसों) वाली है और इसमें एक स्तर तक कोई योजक नहीं है जो उत्पाद या उपकरण के संदूषण का कारण बन सके। कीटाणुशोधन के लिए प्रयुक्त भाप नियमित रूप से परीक्षण किया जाएगा।
- 6.11.1.7 शुष्क ताप द्वारा स्टेरलाइजेशन गैर-जलीय तरल पदार्थ या शुष्क पाउडर उत्पादों के लिए उपयुक्त हो सकता है। उपयोग की जाने वाली प्रक्रिया में कक्ष के भीतर वायु परिसंचरण और गैर-स्टेराइल हवा के प्रवेश को रोकने के लिए सकारात्मक दबाव के रखरखाव शामिल होंगे। अगर हवा की आपूर्ति की जाती है तो इसे सूक्ष्मजीव-बनाए रखने वाले फ़िल्टर (जैसे एक एचईपीए फ़िल्टर) के माध्यम से पारित किया जाएगा। जहां शुष्क ताप द्वारा कीटाणुशोधन का उद्देश्य पायरोजेन को हटाने का भी इरादा है, सत्यापन के हिस्से के रूप में एंडोटोक्सिन का उपयोग करके चुनौती परीक्षण आवश्यक हैं।
- 6.11.1.8 विकिरण द्वारा स्टेरलाइजेशन का मुख्य रूप से ताप-संवेदनशील सामग्री और उत्पादों के लिए उपयोग किया जाता है। कई दवा उत्पाद और कुछ पैकेजिंग सामग्री विकिरण-संवेदनशील होते हैं, इसलिए इस विधि को केवल

- तभी अनुमति दी जाती है जब उत्पाद पर हानिकारक प्रभावों की अनुपस्थिति को प्रयोगात्मक रूप से पुष्टि की गई हो। अल्ट्रावाइलेट विकिरण टर्मिनल स्टेरलाइजेशन के लिए एक स्वीकार्य तरीका नहीं है।
- 6.11.1.9 यदि विकिरण द्वारा स्टेरलाइजेशन किसी बाहरी ठेकेदार द्वारा किया जाता है, तो निर्माता यह सुनिश्चित करने के लिए जिम्मेदार है कि धारा 6.8 की आवश्यकताओं को पूरा किया गया है और स्टेरलाइजेशन प्रक्रिया सत्यापित है।
- 6.11.1.10 स्टेरलाइजेशन प्रक्रिया के दौरान विकिरण डोज को मापा जाएगा। इस उद्देश्य के लिए उपयोग किए जाने वाले डॉसिमीटर खुराक की दर से स्वतंत्र होंगे और उत्पाद द्वारा प्राप्त खुराक का मात्रात्मक माप प्रदान करेंगे। डॉसिमीटर में पर्याप्त मात्रा में लोड डाला जाएगा और यह सुनिश्चित करने के लिए पर्याप्त रूप से स्राव है कि कक्ष में हमेशा एक डॉसिमीटर होता है। जहां प्लास्टिक डॉसिमीटर का उपयोग किया जाता है, उनका उपयोग उनकी अंशांकन की समय-सीमा के भीतर किया जाएगा। विकिरण के संपर्क के तुरंत बाद डॉसिमीटर अवशोषण पढ़ा जाएगा। विकिरण-संवेदनशील रंग डिस्क का उपयोग उन विकिरणों के बीच अंतर करने के लिए किया जा सकता है जो विकिरण के अधीन हैं और जिनके पास नहीं है; वे सफल कीटाणुशोधन के संकेतक नहीं हैं। प्राप्त जानकारी बैच रिकॉर्ड का हिस्सा बन जाएगी।
- 6.11.1.11 सत्यापन प्रक्रिया सुनिश्चित करेगी कि पैकेज की घनत्व में भिन्नता के प्रभावों पर विचार किया जाए।
- 6.11.1.12 सामग्री-हैंडलिंग प्रक्रिया विकिरण और गैर-विकिरणित पदार्थों के किसी भी मिश्रण को रोकेगी। प्रत्येक पैकेज में एक विकिरण-संवेदनशील संकेतक होगा जो यह प्रदर्शित करेगा कि यह विकिरण उपचार के अधीन किया गया है या नहीं।
- 6.11.1.13 कुल विकिरण खुराक को पूर्व निर्धारित अवधि के भीतर प्रशासित किया जाएगा।
- 6.11.1.14 गैसों और फ्यूमिगेंट्स द्वारा स्टेरलाइजेशन का उपयोग केवल तैयार उत्पादों के लिए किया जाएगा जहां कोई उपयुक्त विकल्प नहीं है।
- 6.11.1.15 स्टेरलाइजेशन के लिए विभिन्न गैसों और फ्यूमिगेंट का उपयोग किया जा सकता है (जैसे ईथिलीन ऑक्साइड और हाइड्रोजन पेरोक्साइड वाष्प)। इथिलीन ऑक्साइड का उपयोग तभी किया जाएगा जब कोई अन्य विधि व्यावहारिक न हो। प्रक्रिया सत्यापन के दौरान यह दिखाया जाएगा कि गैस पर उत्पाद पर कोई हानिकारक प्रभाव नहीं पड़ता है और यह कि डिगैसिंग के लिए शर्त और अनुमोदित समय संबंधित उत्पाद या सामग्री के प्रकार के लिए परिभाषित स्वीकार्य सीमाओं के लिए किसी भी अवशिष्ट गैस और प्रतिक्रिया उत्पादों को कम करने के लिए हैं। इन सीमाओं को विनिर्देशों में शामिल किया जाएगा।
- 6.11.1.16 गैस और सूक्ष्मजीवों के बीच सीधा संपर्क आवश्यक है; इसलिए, क्रिस्टल या सूखे प्रोटीन जैसी सामग्रियों में संलग्न जीवों की उपस्थिति से बचने के लिए सावधानी बरतनी चाहिए। पैकेजिंग सामग्री की प्रकृति और मात्रा प्रक्रिया को काफी प्रभावित कर सकती है।
- 6.11.1.17 गैस के संपर्क में आने से पहले, प्रक्रिया द्वारा आवश्यक आर्द्रता और तापमान के साथ सामग्रियों को समान स्तर में लाया जाएगा। यह आवश्यकता कीटाणुशोधन से पहले प्रतीक्षा समय को कम करने की आवश्यकता के खिलाफ संतुलित होगी।
- 6.11.1.18 भार के दौरान वितरित परीक्षण टुकड़ों की उचित संख्या का उपयोग करके, प्रत्येक कीटाणुशोधन चक्र की उपयुक्त जैविक संकेतकों के साथ निगरानी की जाएगी। इस प्रकार प्राप्त की गई जानकारी बैच रिकॉर्ड का हिस्सा बन जाएगी।
- 6.11.1.19 जैविक संकेतकों को निर्माता के निर्देशों और सकारात्मक नियंत्रण द्वारा जांच किए गए उनके प्रदर्शन के अनुसार संग्रहीत और उपयोग किया जाएगा।

- 6.11.1.20 प्रत्येक कीटाणुशोधन चक्र के लिए, प्रक्रिया और गैस कन्सन्ट्रेशन के दौरान कक्ष के भीतर दबाव, तापमान और आर्द्रता के चक्र को पूरा करने हेतु लिए गए समय को रिकॉर्ड किया जाएगा। पूरे चक्र में एक चार्ट पर दबाव और तापमान दर्ज किया जाएगा। रिकॉर्ड बैच रिकॉर्ड का हिस्सा बनेंगे।
- 6.11.1.21 कीटाणुशोधन के बाद, भार को हवादार परिस्थितियों में नियंत्रित तरीके से संग्रहीत किया जाएगा ताकि अवशिष्ट गैस और प्रतिक्रिया उत्पादों की सांद्रता उनके निर्धारित स्तर तक गिर सके। यह प्रक्रिया मान्य होगी।

6.11.2 निस्पंदन द्वारा एसेप्टिक प्रसंस्करण और कीटाणुशोधन

- 6.11.2.1 एसेप्टिक प्रसंस्करण का उद्देश्य घटकों से एकत्रित उत्पाद की निर्जलीकरण को बनाए रखना है, जिनमें से प्रत्येक उपर्युक्त तरीकों में से एक द्वारा निर्जलित किया गया है
- 6.11.2.2 परिचालन की स्थिति माइक्रोबियल संदूषण को रोकने के लिए होगी।
- 6.11.2.3 एसेप्टिक प्रसंस्करण के दौरान घटकों की निर्जीवाणुकता और उत्पाद को बनाए रखने के लिए सावधानीपूर्वक निम्न पर ध्यान देने की आवश्यकता है:
- पर्यावरण;
 - कार्मिक;
 - महत्वपूर्ण सतहें;
 - कंटेनर / बंद कीटाणुशोधन और स्थानांतरण प्रक्रियाओं;
 - अंतिम कंटेनर में भरने से पहले उत्पाद की अधिकतम होल्डिंग अवधि; तथा
 - स्टैरलाइज़ फिल्टर।
- 6.11.2.4 कुछ कंटेनर और तरल पदार्थ जिन्हें अंतिम कंटेनर में निर्जलित नहीं किया जा सकता है, को सामान्य पोर साइज 0.22 μ (या कम) स्टेराइल फिल्टर या पहले के फिल्टर के माध्यम से फिल्टर किया जा सकता है। ऐसे फिल्टर बैक्टीरिया और मोल्ड को हटा सकते हैं, लेकिन सभी वायरस या माइकोप्लास्मास को नहीं। कुछ डिग्री ताप उपचार के साथ निस्पंदन प्रक्रिया के पूरक के लिए विचार किया जाएगा। अंतिम कंटेनर में कीटाणुशोधन संभव होने पर अकेले निस्पंदन को पर्याप्त नहीं माना जाता है। वर्तमान में उपलब्ध विधियों में से, स्टीम कीटाणुशोधन को प्राथमिकता दी जाती है।
- 6.11.2.5 अन्य कीटाणुशोधन प्रक्रियाओं की तुलना में निस्पंदन विधि के संभावित अतिरिक्त जोखिमों के कारण, एक डबल-फिल्टर परत या एक अन्य कीटाणुशोधन सूक्ष्मजीव के माध्यम से दूसरी निस्पंदन-भरने से पहले तुरंत फिल्टर को सलाह दी जा सकती है। अंतिम बॉझ निस्पंदन भरने के बिंदु के रूप में संभव के रूप में बाहर किया जाएगा।
- 6.11.2.6 फिल्टर की फाइबर शेडिंग विशेषताएं न्यूनतम (लगभग शून्य) होगी। एस्वेस्टोस युक्त फिल्टर का किसी भी परिस्थिति में उपयोग नहीं किया जाएगा।
- 6.11.2.7 कीटाणुशोधन फिल्टर की अखंडता को उपयोग करने से पहले सत्यापित किया जाएगा और एक उचित विधि जैसे बबल बिंदु, विसारक प्रवाह या दबाव पकड़ परीक्षण द्वारा उपयोग के तुरंत बाद इसकी पुष्टि की जाएगी। थोक समाधान के ज्ञात मात्रा को फिल्टर करने के लिए लिया गया समय और फिल्टर में उपयोग किए जाने वाले दबाव अंतर को सत्यापन के दौरान निर्धारित किया जाएगा और नियमित विनिर्माण के दौरान इनमें से किसी भी महत्वपूर्ण अंतर को नोट किया जाएगा और जांच की जाएगी। इन चेक के परिणामों को बैच रिकॉर्ड में शामिल किया जाएगा। उपयोग के बाद महत्वपूर्ण गैस और वायु वेंट फिल्टर की अखंडता की पुष्टि की जाएगी। अन्य फिल्टर्स की अखंडता की उचित अंतराल पर पुष्टि की जाएगी। उन प्रक्रियाओं में फिल्टर अखंडता की निगरानी में वृद्धि के लिए विचार दिया जाएगा जिसमें कठोर परिस्थितियां शामिल हैं, उदाहरण के लिए उच्च तापमान वाली हवा का संचलन।

6.11.2.8 एक ही फ़िल्टर का उपयोग एक से अधिक कार्य दिवसों के लिए नहीं किया जाएगा जब तक कि इस तरह के उपयोग को सत्यापित नहीं किया जाता है।

6.11.2.9 फ़िल्टर या तो इससे सामग्री को हटाकर या इसमें पदार्थों को छोड़कर उत्पाद को प्रभावित नहीं करेगा।

6.11.3 आइसोलेटर प्रौद्योगिकी

6.11.3.1 प्रसंस्करण क्षेत्रों में मानव हस्तक्षेप को कम करने के लिए आइसोलेटर तकनीक का उपयोग से पर्यावरण से सशक्त रूप से निर्मित उत्पादों के माइक्रोबियल प्रदूषण के जोखिम में महत्वपूर्ण कमी हो सकती है। आइसोलेटर्स और स्थानांतरण उपकरणों के कई संभावित डिजाइन हैं। आइसोलेटर्स और पृष्ठभूमि वातावरण डिजाइन किया जाएगा ताकि प्रत्येक जोन के लिए आवश्यक वायु गुणवत्ता को महसूस किया जा सके। आइसोलेटर्स का निर्माण पंकचर और रिसाव के लिए कम या ज्यादा प्रवण वाली विभिन्न सामग्रियों से किया जाता है। स्थानांतरण डिवाइस एकल-दरवाजे से डबल-दरवाजे के डिजाइनों में भिन्न हो सकते हैं ताकि कीटाणुशोधन तंत्र को पूरी तरह से सीलबंद सिस्टम में शामिल किया जा सके।

6.11.3.2 इकाई के अंदर और बाहर सामग्री का स्थानांतरण संदूषण के सबसे बड़े संभावित स्रोतों में से एक है। आम तौर पर आइसोलेटर के अंदर का क्षेत्र उच्च जोखिम वाले हेरफेर के लिए स्थानीय क्षेत्र है, हालांकि यह माना जाता है कि सभी आइसोलेटर और स्थानांतरण उपकरणों के कार्यक्षेत्र में यूनिटायरेक्शनल एयरफ्लो मौजूद नहीं हो सकता है।

6.11.3.3 पृष्ठभूमि वातावरण के लिए आवश्यक हवा वर्गीकरण आइसोलेटर और उसके क्रियान्वयन के डिजाइन पर निर्भर करता है। इसे नियंत्रित किया जाएगा, और निर्जीवाणुक प्रसंस्करण के लिए यह कम से कम ग्रेड डी होगा।

6.11.3.4 आइसोलेटर्स केवल उचित सत्यापन के बाद लागू होंगे। प्रमाणीकरण आइसोलेटर तकनीक के सभी महत्वपूर्ण कारकों को ध्यान में रखेगा, उदाहरण के लिए, आइसोलेटर के अंदर और बाहर हवा (पृष्ठभूमि) की गुणवत्ता, आइसोलेटर की सफाई, स्थानांतरण प्रक्रिया और आइसोलेटर अखंडता।

6.11.3.5 निगरानी नियमित रूप से की जाएगी और इसमें आइसोलेटर और दस्ताने / आस्तीन प्रणाली के रिसाव नियमित परीक्षण होगा।

6.11.4 ब्लो/फिल/सील टेक्नोलॉजी

6.11.4.1 ब्लो/फिल/सील इकाइयां उद्देश्य-निर्मित मशीनें हैं, जिनमें एक निरंतर संचालन में, कंटेनर एक थर्मोप्लास्टिक ग्रेनाइट से बने होते हैं, भरे और फिर एक स्वचालित मशीन द्वारा सील किए जाते हैं। एस्पैक्टिक उत्पादन के लिए उपयोग किए जाने वाले ब्लो/फिल/सील उपकरण जो एक प्रभावी ग्रेड ए एयर शॉवर के साथ लगाए जाते हैं, कम से कम एक ग्रेड सी पर्यावरण में स्थापित किये जा सकते हैं, बशर्ते ग्रेड ए या बी क्लोथिंग का उपयोग किया जाए। पर्यावरण संचालन में केवल व्यवहार्य और गैर-व्यवहार्य सीमाओं और व्यवहार्य सीमा का पालन करेगा। अंतिम रूप से निर्जलित उत्पादों के उत्पादन के लिए उपयोग किए जाने वाले ब्लो/फिल/सील उपकरण कम से कम ग्रेड डी वातावरण में स्थापित किए जाएंगे।

6.11.4.2 इस विशेष तकनीक के कारण, कम से कम निम्नलिखित पर विशेष ध्यान दिया जाएगा:

- उपकरण डिजाइन और योग्यता;
- सफाई-स्थान और कीटाणुशोधन-जगह का सत्यापन और पुनरुत्पादन;
- पृष्ठभूमि में साफ कमरे का वातावरण जिसमें उपकरण स्थित है;
- ऑपरेटर प्रशिक्षण और कपड़े; तथा
- भरने के शुरू होने से पहले किसी भी एस्पैक्टिक असेंबली सहित उपकरणों के महत्वपूर्ण क्षेत्र में अंतर।

7. कार्मिक

- 7.1 कर्मियों की आवश्यक न्यूनतम संख्या केवल स्वच्छ क्षेत्रों में होगी; यह विशेष रूप से एसेप्टिक प्रक्रियाओं के दौरान महत्वपूर्ण है। जहां तक संभव हो, ऐसे क्षेत्रों के बाहर से निरीक्षण और नियंत्रण किए जाएंगे।
- 7.2 ऐसे क्षेत्रों में नियोजित सभी कर्मचारी (सफाई और रखरखाव से संबंधित) सहित स्वच्छता और सूक्ष्म जीव विज्ञान के बुनियादी तत्वों सहित स्टेराइल उत्पादों के सही निर्माण के लिए प्रासंगिक विषयों में प्रारंभिक और नियमित प्रशिक्षण प्राप्त करेंगे। जब बाहरी कर्मचारियों, जिन्होंने को इस तरह के प्रशिक्षण (जैसे इमारत या रखरखाव ठेकेदारों) प्राप्त नहीं किए हैं, तो उन्हें अपने निर्देश और पर्यवेक्षण पर विशेष दिया जाएगा।
- 7.3 कर्मचारी जो मौजूदा विनिर्माण प्रक्रिया में उपयोग किए गए पशु-ऊतक सामग्री या सूक्ष्मजीवों की संस्कृतियों के प्रसंस्करण में लगे हुए हैं, स्टेराइल-उत्पाद क्षेत्रों में प्रवेश नहीं करेंगे जब तक कि कठोर और स्पष्ट रूप से परिभाषित निर्जलीकरण प्रक्रियाओं का पालन नहीं किया जाता है।
- 7.4 व्यक्तिगत स्वच्छता और स्वच्छता के उच्च मानक जरूरी है और स्टेराइल की तैयारी के निर्माण में शामिल कर्मियों को असामान्य संख्याओं या दूषित पदार्थों की ग्रेडिंग का कारण बनने वाली किसी भी परिस्थिति की रिपोर्ट करने का निर्देश दिया जाएगा। ऐसी स्थितियों की आवधिक स्वास्थ्य जांच वांछनीय हैं। एक निर्धारित सक्षम व्यक्ति द्वारा ऐसे कर्मियों के संबंध में कार्रवाई की जा सकती है जो अनुचित माइक्रोबियल खतरों को पेश कर सकते हैं, तय किया जाएगा।
- 7.5 बदलना और धोना स्वच्छ क्षेत्र के कपड़ों के प्रदूषण को कम करने या स्वच्छ क्षेत्रों हेतु दूषित पदार्थों के वाहक को कम करने के लिए डिज़ाइन की गई एक लिखित प्रक्रिया का पालन करेंगे। कपड़े और इसकी गुणवत्ता कार्यक्षेत्र के प्रक्रिया और ग्रेड के लिए उपयुक्त होगी। यह इस तरह पहना जाएगा कि संदूषण के उत्पाद की सुरक्षा हो।
- 7.6 आउटडोर कपड़ों को ग्रेड बी और सी कमरों वाले चेन्जिंग कमरे में नहीं लाया जाएगा। ग्रेड ए / बी क्षेत्र में प्रत्येक कार्यकर्ता के लिए, प्रत्येक कार्य सत्र में स्वच्छ स्टेराइल (निर्जलित या पर्याप्त रूप से स्वच्छकृत) सुरक्षात्मक वस्त्र प्रदान किए जाएंगे। संचालन के दौरान दस्ताने नियमित रूप से कीटाणुरहित किये जाएंगे। मास्क और दस्ताने कम से कम प्रत्येक कार्य सत्र के बाद बदल दिये जाएंगे। ग्रेड ए और बी क्षेत्रों में काम कर रहे ऑपरेटर स्वच्छकृत चश्मे पहनेंगे।
- 7.7 स्वच्छ क्षेत्रों में कलाई-घड़ियां, सौंदर्य प्रसाधन और आभूषण पहने नहीं जाएंगे।
- 7.8 प्रत्येक ग्रेड के लिए आवश्यक कपड़े निम्नानुसार हैं:
 - ग्रेड डी. बाल और, जहां प्रासंगिक हो, दाढ़ी और मूंछ को ढक दिया जाएगा। सुरक्षात्मक कपड़े और उचित जूते या ओवरशूज पहने जाएंगे। स्वच्छ क्षेत्र के बाहर से किसी भी प्रदूषण से बचने के लिए उचित उपाय किए जाएंगे।
 - ग्रेड सी. बाल और, जहां प्रासंगिक हो, दाढ़ी और मूंछ को ढक दिया जाएगा। कलाई तक और गर्दन तक वनपीस जम्पसूट और उपयुक्त जूते या ओवरशूज पहने जाएंगे। कपड़ों पर लगभग कोई फाइबर या कण पदार्थ नहीं छोड़ा जाएगा।
 - ग्रेड ए और बी ग्रेड. ग्रेड ए क्षेत्रों में कर्मियों की प्रविष्टि को कम किया जाएगा। हेडगियर बालों को पूरी तरह से ढकेगा और जहां प्रासंगिक हो, दाढ़ी और मूंछें होंगी। कलाई तक और गर्दन तक वनपीस जम्पसूट और उपयुक्त जूते या ओवरशूज पहने जाएंगे। हेडगियर सूट की गर्दन में अटक जाएगा। बूंदों के बहाव को रोकने के लिए एक फेसमास्क पहना जाएगा। उपयुक्त सामग्री के कीटाणुशोधित दस्ताने और रोगाणुशोधन या दूषितरहित जूते पहने जाएंगे। पैन्ट का नीचे का भाग जूतों और और शर्ट दस्तानों के अंदर होगा। सुरक्षात्मक कपड़े वस्तुतः कोई फाइबर या कण पदार्थ नहीं छोड़ेंगे और शरीर द्वारा कणों को बनाए रखेंगे।
- 7.9 स्वच्छ क्षेत्रों में उपयोग किए जाने वाले कपड़ों को इस तरह से धोया या साफ किया जाएगा कि यह अतिरिक्त कण दूषित पदार्थों को इकट्ठा नहीं करेगा, जिन्हें बाद में शेड किया जा सकता है। ऐसे कपड़ों के लिए अलग धोने की सुविधा

वांछनीय हैं। अगर फाइबर अनुचित सफाई या कीटाणुशोधन से क्षतिग्रस्त हो जाते हैं, तो कणों को बहाल करने का जोखिम बढ़ सकता है। धुलाई और कीटाणुशोधन परिचालन मानक ऑपरेटिंग प्रक्रियाओं का पालन करेंगे।

8. स्थल

- 8.1 पर्यवेक्षी या नियंत्रण कर्मियों की अनावश्यक प्रविष्टि से बचने के लिए सभी परिसरों को जहां तक संभव हो सके, डिजाइन किया जाएगा। ग्रेड ए और बी क्षेत्रों को डिजाइन किया जाएगा ताकि सभी परिचालनों को बाहर से देखा जा सके।
- 8.2 स्वच्छ क्षेत्रों में सभी उजागर सतहें कणों या सूक्ष्मजीवों के बहाव या संचय को कम करने के लिए और उपयोग किए जाने वाले सफाई एजेंटों और कीटाणुनाशकों के बार-बार अनुप्रयोग की अनुमति देने के लिए चिकनी, अभेद्य और अखंड होनी चाहिए।
- 8.3 धूल के संचय को कम करने और सफाई की सुविधा के लिए, कोई अशुद्ध अवशेष नहीं होगा और गंदे स्थानों तथा कम से कम प्रोजेक्टिंग लेज, शेल्फ, अलमारी और उपकरण नहीं होंगे। गंदे स्थानों से बचने के लिए दरवाजे सावधानीपूर्वक डिजाइन किए जाएंगे; इस कारण से स्लाइडिंग दरवाजे अवांछनीय हो सकते हैं। स्विंग दरवाजे उच्च दबाव की ओर खुलेंगे और स्वयं को बंद करने वालों के साथ प्रदान किये जाएंगे। बहिष्कार और स्थल पर्यावरण, स्वास्थ्य और सुरक्षा रोकथाम संबंधी आवश्यकताओं के आधार पर अपवादों को अनुमति है।
- 8.4 उनके ऊपर शून्य स्थान से प्रदूषण को रोकने के लिए फॉल्स छत को बंद कर दिया जाएगा।
- 8.5 पाइप्स और नलिकाएं और अन्य सुविधाएं स्थापित की जाएंगी ताकि वे गुप्त स्थानों, गंदी जगहों और छतों का निर्माण न करें जिन्हें साफ करना मुश्किल हो। स्वच्छता पाइप और फिटिंग का उपयोग किया जाएगा और थ्रेडेड पाइप कनेक्शनों से बचा जाएगा।
- 8.6 सिंक और नालियों से जहां भी संभव हो, बचा जाना चाहिए और इन्हें ग्रेड ए और बी क्षेत्रों से बाहर रखा जाएगा जहां असेप्टिक परिचालन किए जाते हैं। सिंक और नालियों को जहां भी संभव हो से बचा जाना चाहिए और ग्रेड ए और बी क्षेत्रों से बाहर रखा जाएगा जहां असंतुलित परिचालन किए जाते हैं। जहां स्थापित किया गया है, उन्हें माइक्रोबियल संदूषण के जोखिम को कम करने के लिए डिजाइन, स्थित और रखरखाव किया जाएगा; उन्हें प्रभावी, आसानी से साफ करने योग्य ट्रेप्स और बैकफ्लो को रोकने के लिए वायु ब्रेक के साथ लगाया जाएगा। किसी भी फ्लोर चैनल खुले रहेंगे और आसानी से साफ किए जा सकते हैं और इस क्षेत्र के बाहर नालियों से इस तरह जुड़े रह सकते हैं जो माइक्रोबियल दूषित पदार्थों के प्रवेश को रोकते हों।
- 8.7 चेन्जिंग रूम एयरलाइक्स के रूप में डिजाइन किए जाएंगे और बदलने के विभिन्न चरणों के भौतिक अलगाव प्रदान करने के लिए उपयोग किए जाते हैं और इसलिए सुरक्षात्मक कपड़ों के माइक्रोबियल और कण प्रदूषण को कम करते हैं। उन्हें फिल्टर हवा के साथ प्रभावी ढंग से फ्लश किया जाएगा। चेन्जिंग रूम का अंतिम चरण, बाकी स्थिति में, उसी क्षेत्र के समान ग्रेड होगा जहां वह आगे बढ़ता है। स्वच्छ क्षेत्रों में प्रवेश करने और छोड़ने के लिए अलग-अलग चेन्जिंग रूम का उपयोग कुछ समय के लिए वांछनीय है। आम तौर पर कपड़े धोने की सुविधा केवल चेन्जिंग रूम के पहले चरण में प्रदान की जाएगी।

एयरलाक्स या मार्गों और चेन्जिंग रूम के बीच एक से अधिक ग्रेड में परिवर्तन नहीं होगा, उदाहरणतया ग्रेड डी मार्ग ग्रेड सी एयरलाक जा सकता है, जो ग्रेड बी चेन्जिंग रूम की ओर जाता है, जो ग्रेड बी क्लीन रूम की ओर जाता है। बदलने की आसानी के लिए चेन्जिंग रूम पर्याप्त आकार के होंगे। चेन्जिंग रूम दर्पण से सुसज्जित होंगे ताकि कर्मचारी चेन्जिंग रूम को छोड़ने से पहले कपड़ों के सही फिट की पुष्टि कर सकें।
- 8.8 एयरलाक दरवाजे एक साथ खोले नहीं जाएंगे। एक इंटरलॉकिंग सिस्टम और एक दृश्य और/ या श्रव्य चेतावनी प्रणाली एक समय में एक से अधिक दरवाजे खोलने से रोकने के लिए संचालित की जाएगी।

- 8.9 फिल्टर की गई वायु आपूर्ति का उपयोग सकारात्मक परिचालन और सभी परिचालन स्थितियों के तहत निम्न ग्रेड के आस-पास के क्षेत्रों के सापेक्ष एयरफ्लो को बनाए रखने के लिए किया जाएगा; यह क्षेत्र को प्रभावी ढंग से फ्लश करेगा। विभिन्न ग्रेड के आसन्न कमरों में लगभग 10-15 पास्कल (मार्गदर्शन मूल्य) का दबाव अंतर होगा। विशेष रूप से सबसे बड़े जोखिम के क्षेत्र की सुरक्षा के लिए विशेष ध्यान दिया जाएगा, यानी तत्काल पर्यावरण जिसके साथ उत्पाद और साफ घटक इसके संपर्क में एक्सपोज्ड हैं। वायु आपूर्ति और दबाव अंतर के संबंध में सिफारिशों को संशोधित करने की आवश्यकता हो सकती है जहां कुछ सामग्रियों, जैसे रोगजनक, अत्यधिक जहरीले, रेडियोधर्मी या लाइव वायरल या जीवाणु सामग्री या उत्पादों को शामिल करना आवश्यक हो जाता है। कुछ परिचालनों के लिए सुविधाओं का निर्जलीकरण और स्वच्छ क्षेत्र छोड़ने वाली हवा का उपचार आवश्यक हो सकता है।
- 8.10 यह दिखाया जाएगा कि वायु प्रवाह पैटर्न एक प्रदूषण जोखिम पेश नहीं करते हैं; उदाहरण के लिए, यह सुनिश्चित करने के लिए देखभाल की जाएगी कि कण उत्पन्न करने वाले व्यक्ति, संचालन या मशीन से कण उच्च उत्पाद जोखिम के क्षेत्र में नहीं भेजे जाते हैं।
- 8.11 वायु आपूर्ति में विफलता को इंगित करने के लिए एक चेतावनी प्रणाली संचालित की जाएगी। दबाव अंतर के संकेतक उन क्षेत्रों के बीच लगाए जाएंगे जहां यह अंतर महत्वपूर्ण है, और दबाव अंतर को नियमित रूप से दर्ज किया जाएगा और विफलता खतरे में आ जाएगी।
- 8.12 वास्तविक बाधा के माध्यम से महत्वपूर्ण फिलिंग क्षेत्रों, जैसे ग्रेड ए फिलिंग क्षेत्रों तक अनावश्यक पहुंच को प्रतिबंधित करने पर विचार किया जाएगा।

9. उपकरण

- 9.1 एक कन्वेयर बेल्ट ग्रेड ए या बी स्वच्छ क्षेत्र और निचले वायु स्वच्छता के प्रसंस्करण क्षेत्र के बीच एक विभाजन से गुजरेगी, जब तक कि बेल्ट स्वयं निरंतर निर्जलित नहीं होती है (उदाहरण के लिए एक निर्जलीकरण सुरंग में)।
- 9.2 जब भी संभव हो, स्टेराइल उत्पादों को प्रसंस्करण के लिए उपयोग किए जाने वाले उपकरण चुना जाएगा ताकि इसे भाप या शुष्क ताप या अन्य तरीकों से प्रभावी ढंग से निर्जलित किया जा सके।
- 9.3 जहां तक संभव हो, उपकरण फिटिंग और सेवाओं को डिजाइन और स्थापित किया जाएगा ताकि स्वच्छ क्षेत्र के बाहर संचालन, रखरखाव और मरम्मत की जा सके। रखरखाव के लिए अलग किए जाने वाले उपकरण को जहां भी संभव हो, पूर्ण रूप से जुड़ने के बाद फिर से निर्जलित किया जाएगा।
- 9.4 जब एक स्वच्छ क्षेत्र के भीतर उपकरण रखरखाव किया जाता है, तो स्वच्छ उपकरणों और टूल्स का उपयोग किया जाएगा और क्षेत्र को साफ करने और पुनः विसंक्रमित किया जाएगा, जहां उचित हो, पुनर्मूल्यांकन प्रक्रिया से पहले, यदि सफाई और / या एस्पेसिस के आवश्यक मानकों को अनुरक्षण कार्य के दौरान बनाए रखा नहीं गया है।
- 9.5 स्टेरलाइज़र, वायु-हैंडलिंग और निस्पंदन प्रणाली, वायु वेन्ट और गैस फिल्टर, जल उपचार, सृजन भंडारण और वितरण प्रणाली जैसे सभी उपकरण सत्यापन और योजनाबद्ध रखरखाव के अधीन होंगे; उपयोग करने के लिए उनकी वापसी को मंजूरी दे दी जाएगी।
- 9.6 जल उपचार संयंत्रों और वितरण प्रणालियों को एक उचित गुणवत्ता के पानी के विश्वसनीय स्रोत को सुनिश्चित करने के लिए डिजाइन, निर्माण और अनुरक्षित किया जाएगा। उन्हें उनकी डिजाइन की क्षमता से परे संचालित नहीं किया जाएगा। जल प्रणाली के रखरखाव में एक परीक्षण कार्यक्रम को शामिल करने पर विचार किया जाएगा। इंजेक्शन के लिए पानी का उत्पादन, संग्रहण और वितरण किया जाएगा जो सूक्ष्मजीवों के विकास को रोकता है, उदाहरण के लिए 70 डिग्री सेल्सियस से ऊपर या 4 डिग्री सेल्सियस (8) से कम तापमान पर निरंतर परिसंचरण द्वारा।

10. स्टेराइल उत्पादों की फिनिशिंग

- 10.1 कंटेनरों को उचित रूप से मान्य तरीकों से बंद कर दिया जाएगा। संलयन द्वारा बंद कंटेनर, जैसे कांच या प्लास्टिक एम्प्यूल, 100% एकीकृत परीक्षण के अधीन होगा। एकीकरण के लिए अन्य कंटेनरों के नमूनों की जांच उचित प्रक्रिया के अनुसार होगी।
- 10.2 असंतुलित रूप से भरी शीशियों के लिए कंटेनर क्लोजर सिस्टम पूरी तरह से अभिन्न नहीं है जब तक कि एल्यूमीनियम कैप को स्टॉपर्ड शीशी पर जगह में नहीं रखा जाता है। इसलिए कैप की क्रिमिंग का निष्पादन स्टॉपर डालने के बाद जितनी जल्दी हो सके, किया जाएगा।
- 10.3 चूंकि शीशे के शीशे को तोड़ने के लिए उपयोग किए जाने वाले उपकरण गैर-व्यवहार्य कणों की बड़ी मात्रा उत्पन्न कर सकते हैं, इसलिए उपकरणों को पर्याप्त वायु निष्कर्षण से सुसज्जित एक अलग स्टेशन पर रखा जाएगा।
- 10.4 नसबंदी वाले कैप्स का उपयोग करके या एसेप्टिक कोर के बाहर एक स्वच्छ प्रक्रिया के रूप में एक एसेप्टिक प्रक्रिया के रूप में शीशी की कैपिंग का कार्य शुरू किया जा सकता है। जहां यह बाद की अप्रोच अपनाई जाती है, वहां शीशियों को एसेप्टिक प्रसंस्करण क्षेत्र छोड़ने के बिंदु तक ग्रेड ए स्थितियों द्वारा संरक्षित किया जाएगा, और इसके बाद स्टॉपर्ड शीशियों को ग्रेड ए वायु आपूर्ति के साथ संरक्षित किया जाएगा जब तक कि टोपी को क्रिम्प नहीं किया जाता है।
- 10.5 लापता या विस्थापित स्टॉपर्स के साथ 10.5 शीशियों को कैपिंग से पहले खारिज कर दिया जाएगा। जहां कैपिंग स्टेशन पर मानव हस्तक्षेप की आवश्यकता होती है, वहां शीशी के साथ सीधे संपर्क को रोकने और माइक्रोबियल संदूषण को कम करने के लिए उचित तकनीक का उपयोग किया जाएगा।
- 10.6 प्रतिबंधित पहुंच बाधाएं और आइसोलेट्स अपेक्षित परिस्थितियों को सुनिश्चित करने और कैपिंग ऑपरेशन में प्रत्यक्ष मानव हस्तक्षेप को कम करने में लाभकारी हो सकते हैं।
- 10.7 वैक्यूम के तहत सील किए गए कंटेनरों का उचित, पूर्व निर्धारित अवधि के बाद उस वैक्यूम के अनुरक्षण के लिए परीक्षण किया जाएगा।
- 10.8 बाह्य संदूषण या अन्य दोषों के लिए पैरिन्टेरल उत्पादों से भरे हुए कंटेनरों की जांच व्यक्तिगत रूप से की जाएगी। जब निरीक्षण दृष्टि से किया जाता है तो यह रोशनी और पृष्ठभूमि की उपयुक्त और नियंत्रित स्थितियों के तहत किया जाएगा। निरीक्षण करने वाले ऑपरेटर व्यक्तिगत सुधारात्मक लेंस (जैसे चश्मे या कॉन्टेक्ट लेंस) का उपयोग करके नियमित रूप आंखों की जांच से गुजरेंगे और उन्हें निरीक्षण से लगातार ब्रेक की अनुमति दी जाएगी। जहां निरीक्षण के अन्य तरीकों का उपयोग किया जाता है, वहां प्रक्रिया को सत्यापित किया जाएगा और अंतरालों पर उपकरणों के निष्पादन की जांच होगी। परिणाम रिकॉर्ड किए जाएंगे।

भाग III**फार्मास्युटिकल उत्पादों के विनिर्माण के लिए विशिष्ट आवश्यकताएं जैसे कि हार्मोन्स, स्टेरॉयड****(अनाबोलिक, एंड्रोजेनिक) या साइटोटोक्सिक पदार्थ जैसे खतरनाक पदार्थ शामिल हैं**

नोट: फार्मास्युटिकल उत्पादों के लिए अच्छे विनिर्माण प्रथाएं: इस अनुसूची के भाग 1 में दिए गए मुख्य सिद्धांतों का पालन कुछ यौन हार्मोन, स्टेरॉयड (अनाबोलिक, एंड्रोजेनिक) या साइटोटोक्सिक पदार्थ जैसे खतरनाक पदार्थों के निर्माण के लिए किया जा सकता है। इन आवश्यकताओं के अतिरिक्त, निम्नलिखित विशिष्ट आवश्यकताएं भी पालन की जाएंगी, अर्थात्:-

1. परिचय

जिन क्षेत्रों पर यह भाग लागू होता है, उसमें सभी क्षेत्र शामिल हैं जहां उत्पादों की हैंडलिंग, क्रॉस-संदूषण, कर्मियों का संपर्क, या पर्यावरण के लिए निर्वहन का कारण बन सकती है। जहां भी संभव हो, उत्पादों को बंद सिस्टम में निर्मित किया जाएगा।

1.1 सुविधाओं को मुख्य अच्छे विनिर्माण प्रथा सिद्धांतों के अनुसार डिजाइन और संचालित किया जाएगा, जैसा कि निम्नानुसार है:

- उत्पाद की गुणवत्ता सुनिश्चित करना;
- ऑपरेटरों को खतरनाक पदार्थ वाले उत्पादों के संभावित हानिकारक प्रभावों से बचाना तथा
- पर्यावरण को प्रदूषण से बचाना और इस प्रकार खतरनाक पदार्थ वाले उत्पादों के संभावित हानिकारक प्रभावों से जनता की रक्षा करना।

1.2 खतरनाक पदार्थ वाले कुछ उत्पादों का उत्पादन आम तौर पर अलग, समर्पित, आत्मनिर्भर सुविधाओं में किया जाएगा।

ये स्वयं निहित सुविधाएं एक ही इमारत में एक अन्य सुविधा के रूप में हो सकती हैं लेकिन उन्हें भौतिक बाधा से अलग किया जाएगा और, उदाहरण के लिए अलग प्रवेश, स्टाफ सुविधाएं और एयर-हैंडलिंग प्रणाली। आसन्न सुविधाओं से अलग होने और समान सेवाओं की साझेदारी की सीमा जोखिम मूल्यांकन द्वारा निर्धारित की जाएगी।

1.3 आम तौर पर इन विनिर्माण सुविधाओं को रोकथाम सुविधाओं के रूप में माना जाएगा।

1.4 किसी सुविधा के प्रभावी संचालन के लिए निम्नलिखित में से कुछ या सभी पहलुओं के संयोजन की आवश्यकता हो सकती है:

- सुरक्षित रूप से संभालने वाली सामग्री को शामिल करने पर जोर देने के साथ उपयुक्त सुविधा डिजाइन और लेआउट। बंद सिस्टम या बाधा प्रौद्योगिकी का उपयोग कर विनिर्माण प्रक्रिया ऑपरेटर और उत्पाद संरक्षण में वृद्धि करती है;
- मानक ऑपरेटिंग प्रक्रियाओं (एसओपी) के अनुपालन सहित विनिर्माण प्रक्रिया नियंत्रण;
- उचित रूप से डिजाइन की गई पर्यावरण नियंत्रण प्रणाली (ईसीएस) या ताप, वेंटिलेशन और एयर कंडीशनिंग (एचवीएससी);
- निष्कर्षण प्रणाली;
- व्यक्तिगत सुरक्षा उपकरण (पीपीई);
- उपयुक्त डी-गाउनिंग और डिसकंटैमिनेशन प्रक्रियाएं;
- औद्योगिक स्वच्छता (कर्मचारी के जोखिम स्तरों की निगरानी करते हुए);
- चिकित्सा निगरानी स्वच्छता (कर्मचारी के जोखिम स्तरों की निगरानी करते हुए); तथा
- प्रशासनिक नियंत्रण।

2. जोखिम मूल्यांकन

2.1 खतरनाक पदार्थ वाले सभी उत्पाद समान रूप से शक्तिशाली नहीं होते हैं और ऑपरेटरों और पर्यावरण के संभावित खतरों को निर्धारित करने के लिए जोखिम आकलन किए जाएंगे। जोखिम मूल्यांकन यह भी निर्धारित करेगा कि तैयार उत्पाद के वितरण हेतु एपीआई के निर्माण से उत्पाद, उत्पादन और नियंत्रण चक्र के कौन से चरण इन दिशानिर्देशों की आवश्यकताओं के तहत आते हैं। पर्यावरण पर लागू जोखिम आकलन में वायु प्रदूषण के साथ-साथ तरल बहिःप्रवाह शामिल होगा।

- 2.2 यह मानते हुए कि जोखिम मूल्यांकन निर्धारित करता है कि संभाले जा रहे उत्पाद या सामग्रियाँ ऑपरेटरों और / या जनता और / या पर्यावरण के लिए जोखिम पैदा करती हैं, सुविधा के डिजाइन और संचालन के लिए दिशानिर्देशों का पालन किया जाना चाहिए, जैसा कि दस्तावेजों में ब्यौरा दिया गया है।
- 2.3 उत्पाद के लिए अनुमत व्यावसायिक एक्सपोजर लेवल (ओईएल) जैसे उपलब्ध टॉक्सीकोलॉजिकल आंकड़ों को जोखिम मूल्यांकन करने के दौरान ध्यान में रखा जाएगा।
- 2.4 जोखिम मूल्यांकन कार्य पर्यावरण में ओईएल के लिए व्यावसायिक स्वास्थ्य और सुरक्षा आवश्यकताओं को ध्यान में रखेगा।

3. उत्पाद संरक्षण

- 3.1 संदूषण और क्रॉस-संदूषितता से सुरक्षा के संबंध में गुणवत्ता वाले उत्पादों के उत्पादन की आवश्यकता, हवा, तापमान और आर्द्रता की स्वच्छ कमरे की कक्षा अन्य दवा उत्पादों के लिए होगी।

4. व्यक्तिगत सुरक्षा उपकरण और श्वास वायु प्रणाली

- 4.1 एक सुविधा और उसके उत्पादन उपकरण के लिए मौलिक डिजाइन सिद्धांत उत्पाद के संदूषण और ऑपरेटर संरक्षण प्रदान करना है। क्या जो सुविधा और उपकरण डिजाइन पर्याप्त उत्पाद संदूषण रोकथाम प्रदान नहीं करती है, वह ऑपरेटर संरक्षण प्रदान करेगी। यदि सुविधा और उपकरण डिजाइन पर्याप्त हैं, तो एक स्पिलज या गैर-नियमित घटना खतरनाक स्थिति का कारण बन सकती है, इस मामले में पीपीई उपलब्ध होगा। जब तक भौतिक सुरक्षा डेटा शीट में विशिष्टता न हो, ऑपरेटरों को उचित तरीके से एक्सपोजर से संरक्षित किया जाएगा, जैसे निम्न को पहनकर:

- फ्लैश-स्पून, उच्च-घनत्व वाली पॉलिथिलेन फाइबर सामग्री सूट या अभेद्य धोने योग्य सुरक्षात्मक सूट। प्रयुक्त श्वसन प्रकार के आधार पर इंटीग्रल हुड की आवश्यकता हो सकती है;
- फ्लैश-स्पून, उच्च घनत्व वाली पॉलिथिलेन फाइबर सामग्री के जूते, निचले पैर के कवर या साफ करने योग्य जूते;
- उपयुक्त एकल उपयोग, डिस्पोजेबल दस्ताने। दो दस्ताने वहां पहने जाएंगे जहां उत्पादों के साथ सीधे सक्रिय संपर्क को टाला न जा सके।
- श्वास प्रणाली के संबद्ध रक्षात्मक नेत्र और फेस सुरक्षा।

- 4.2 जहां श्वास वायु प्रणालियों का उपयोग किया जाता है, इन्हें ऑपरेटरों को सुविधा के भीतर से हवा को सांस लेने से रोकने के लिए सुरक्षित श्वास हवा प्रदान करने के लिए प्रदान किया जाएगा। क्षेत्र में प्रवेश करने से पहले इन प्रणालियों के उपयोग में कार्मिक को उचित रूप से प्रशिक्षित और मूल्यांकन किया जाएगा। श्वास वायु प्रणालियों में एक सुरक्षात्मक चेहरा मुखौटा शामिल होगा, जो एक सुरक्षात्मक सूट का एक अभिन्न हिस्सा बन जाएगा। श्वास वायु प्रणाली नीचे वर्णित प्रणालियों में से कोई भी हो सकती है:

- एक केंद्रीय वायु आपूर्ति प्रणाली जो फ्लैक्सिबल होसेस और त्वरित युग्मन सॉकेट के माध्यम से ऑपरेटर के फेसमास्क से जुड़ती है, उसे एयरलाइन रेस्पिरैटर (एआर) भी कहा जाता है। वायु कनेक्शन या डिस्कनेक्शन के दौरान चेहरे के मुखौटे में दूषित हवा को रोकने के लिए एक तरफा वायु प्रणाली को निगमित करेगा। वायु आपूर्ति तापमान और आर्द्रता के स्तर को सुनिश्चित करेगी जो ऑपरेटर के लिए आरामदायक है। वायु स्रोत एक उच्च दबाव वाला फैन या एक एयर कंप्रेसर हो सकता है। यदि एक वायु कंप्रेसर का उपयोग किया जाता है, तो यह तेल मुक्त प्रकार का होगा या इसमें तेल हटाने के लिए फिल्टर उपयुक्त रूप से फिट होंगे;
- एक स्व-युक्त श्वास उपकरण (एससीवीए) या संचालित वायु शुद्धिकरण श्वसन यंत्र (पीएपीआर) जो ऑपरेटर के बेल्ट से सुरक्षित रूप से जुड़ा हुआ है और ऑपरेटर के फेस मास्क से जुड़ता है। यह प्रणाली उस कमरे से हवा खींचती है जिसमें ऑपरेटर काम कर रहा है और बैटरी चालित फैन के माध्यम से चेहरे के मुखौटा को हवा की आपूर्ति की जाती है। एआर पीएपीआर उपकरण को बेहतर सुरक्षा प्रदान करता है;

- कम प्रदूषण स्तर वाले क्षेत्रों के लिए, एन95-प्रकार का पेपर फिल्टर आधा-मास्क उच्च दक्षता पार्टिकुलेट एयर फिल्टर (एचईपीए) कार्ट्रिज श्वसन तंत्र स्वीकार्य हो सकता है।
- 4.3 श्वसन प्रकार का चयन स्वीकृत ओईएल और श्वसन-प्रमाणक संरक्षण फैक्टर (पीएफ) के बीच संबंधों पर आधारित है।
- 4.4 हवा की आपूर्ति को फाइनल फिल्टर के माध्यम से फिल्टर किया जाएगा, जो ईएन 1822 (यूरोपीय मानदण्ड) के अनुसार एच13 फिल्टर के रूप में रेट किया गया एक एचईपीए फिल्टर होगा। फेस मास्क और / या सुरक्षात्मक सूट में श्वास हवा की आपूर्ति के परिणामस्वरूप मास्क और सूट के इंटीरियर में सुविधा वातावरण के सापेक्ष सकारात्मक दबाव होगा।
- 4.5 केंद्रीय श्वास वायु आपूर्ति प्रणालियों में मुख्य प्रणाली विफल होने की स्थिति में 100% बैक-अप सिस्टम होगा। यह कम से कम 5 मिनट की आपूर्ति के साथ गैस की बोतल प्रणाली के रूप में हो सकता है। सामान्य आपूर्ति से बैक-अप आपूर्ति में परिवर्तन स्वचालित होगा। सिस्टम में एक निगरानी प्रणाली होगी और निम्नलिखित स्थितियों में स्थायी रूप से मानव स्थान पर अलार्म सिग्नल भेजे जाएंगे:
 - मुख्य वायु आपूर्ति की विफलता;
 - विनिर्देश से बाहर तापमान (ओओएस);
 - आर्द्रता ओओएस;
 - कार्बन डाइऑक्साइड (सीओ 2) ओओएस;
 - कार्बन मोनोऑक्साइड (सीओ) ओओएस; तथा
 - सल्फर डाइऑक्साइड (एसओ 2) ओओएस।
- 4.6 आईएसओ 8573-1 3-9-1 और एन 12021: 1 999 के न्यूनतम वायु गुणवत्ता विनिर्देशों के लिए प्री-फिल्टर्स सहकारी फिल्टर्स और फाइनल के माध्यम से सांस लेने वाली हवा को फिल्टर किया जाएगा।
- 4.7 जहां केंद्रीय प्रणाली के माध्यम से हवा वितरित की जाती है, वहां पाइपिंग से वायु प्रवाह में किसी भी प्रदूषण को मुक्त नहीं किया जाएगा। स्टेनलेस स्टील पाइपिंग को प्राथमिकता दी जाती है। फाइनल फिल्टर ऑपरेटर कनेक्शन पॉइंट्स के जितना संभव हो उतना निकट होंगे। वायु आपूर्ति के लिए ऑपरेटर नली कनेक्शन सांस लेने वाली वायु प्रणाली (एक अलग गैस प्रणाली के अनजान कनेक्शन से बचने के लिए) के लिए डेडिकेटेड कनेक्शन होगा।

5. पर्यावरण संरक्षण

- 5.1 सुविधा में रखे उत्पादों की खतरनाक प्रकृति के कारण, न तो उत्पाद और न ही इसके अवशेषों को वायुमंडल में छोड़ जाने या सीधे सामान्य जल निकासी प्रणालियों में प्रयुक्त किए जाने की अनुमति दी जाएगी।
- 5.2 सुविधा के आसपास के बाहरी वातावरण और जनता को खतरनाक पदार्थों से संभावित नुकसान से संरक्षित किया जाएगा।
- 5.3 यदि तरल बहिर्प्रवाह एक सुरक्षा या प्रदूषण जोखिम पैदा करता है, तो बहिर्प्रवाह को नगरपालिका नाली में छोड़ने से पहले उसका ट्रीटमेंट किया जाएगा।
- 5.4 धारा 11 में पर्यावरण संरक्षण सुनिश्चित करने के लिए निकास वायु फिल्टरेशन की चर्चा की गई है।

6. सुविधा लेआउट

- 6.1 संदूषणों के प्रवेश को रोकने के लिए डिजाइन और निर्माण किया जाएगा। सुविधा डिजाइन तैयार करने में, उपकरण द्वारा प्रदत्त संदूषण के स्तर तक ध्यान दिया जाएगा।
- 6.2 परिसर के आंतरिक और बाहर के बीच लिंक एयरलाक्स (पीएएल और / या एमएएल), चेन्जिंग रूम्स, पास बॉक्स, पास-थ्रू टोपी, डिसकंटमैनेशन डिवाइसेज इत्यादि के माध्यम से होगा। सामग्रियों और कार्मिकों के लिए ये प्रवेश एवं बाहर निकलने के दरवाजों में इंटरलॉक मैकेनिज्म या अन्य उपयुक्त प्रणाली ताकि एक ही समय एक से ज्यादा दरवाजों को खोलने से रोका जा सके।

- 6.3 चेन्जिंग रूम्स में एक स्टेप-ओवर बेंच के साथ एक व्यवस्था होगी। बाहर निकलने की ओर सुविधाओं में ऑपरेटरों के लिए शॉवर्स निगमित करेगी।
- 6.4 परिसर को आवश्यक दबाव कैस्केड और संदूषण रोकथाम को सुविधाजनक बनाने के लिए परिसर को तैयार और डिजाइन किया जाएगा।
- 6.5 परिसर (और उपकरण) सफाई और निर्जलीकरण की सुविधा के लिए उचित रूप से डिजाइन और स्थापित किया जाएगा।
- 6.6 विनिर्माण स्थल और भवनों को यह सुनिश्चित करने के लिए कि सभी कमरों के उपयोग के पदनाम और शर्तों को सही ढंग से दिखाया गया है, पर्याप्त विवरण (योजनाओं और लिखित स्पष्टीकरण के माध्यम से) में वर्णित किया जाएगा।
- 6.7 लोगों और उत्पादों के फ्लो को लेआउट और योजनाओं पर स्पष्ट रूप से चिह्नित किया जाएगा।
- 6.8 स्थल के आसपास के क्षेत्र में की गई गतिविधियां इंगित की जाएंगी।
- 6.9 योजनाएं अन्य सुविधा एयर इनलेट और आउटलेट बिंदुओं के संबंध में, इनलेट और आउटलेट को इंगित करते हुए वेंटिलेशन सिस्टम का ब्यौरा प्रदान करेगी।
- 6.10 सुविधा अच्छी तरह से मुहरबंद संरचना होगी जिसमें छत, दरार या सेवा क्षेत्रों के माध्यम से कोई वायु रिसाव नहीं होगा।
- 6.11 सुविधा के क्षेत्र जहां उजागर उत्पाद प्रस्तुत किए जाते हैं, पर्यावरण के सापेक्ष नकारात्मक वायु दाब को बनाए रखा जाएगा।

7. वायु-संभाल प्रणालियां

- 7.1 एचवीएसी प्रणाली को उत्पाद, कर्मियों और पर्यावरण की सुरक्षा सुनिश्चित करने के लिए उचित रूप से डिजाइन, स्थापित किया जाएगा और उसका रखरखाव किया जाएगा।
- 7.2 हानिकारक पदार्थों से निपटने वाली सुविधाओं और परिसरों में निम्नलिखित बुनियादी वायु-हैंडलिंग विशेषताएं होंगी:
 - बाहर के लिए हवा का कोई सीधा मार्ग नहीं होगा।
 - एयर कंडीशनिंग या वेंटिलेशन के परिणामस्वरूप बाहर के सापेक्ष नकारात्मक दबाव होगा। वायु दाब अंतर इस प्रकार होंगे कि कार्य क्षेत्र और बाहरी पर्यावरण के बीच हवा का कोई अनियंत्रित फ्लो नहीं है।
 - किसी भी दबाव कैस्केड रिवर्सल या डिज़ाइन दबाव की स्थिति के नुकसान की चेतावनी के लिए उपयुक्त वायु दाब अलार्म सिस्टम प्रदान किए जाएंगे। उपयुक्त डिजाइन, चेतावनी और कार्य सीमाएं लागू रहेंगी। दबाव कैस्केड विफलता के लिए उचित प्रतिक्रिया देने के लिए सिस्टम बहुतायत में होगा।
 - आपूर्ति और निकास एयर फैन को शुरू करने और रोकने को सिंक्रनाइज़ किया जाएगा ताकि परिसर स्टार्ट-अप और शट डाउन के दौरान नकारात्मक दबाव पर बना रहे।
 - यद्यपि पर्यावरण के सापेक्ष होने पर भी सुविधा के भीतर वायु दाब कास्केड, उत्पाद संरक्षण, धूल की रोकथाम और कर्मियों की सुरक्षा के संबंध में सामान्य फार्मास्यूटिकल दबाव कैस्केड अपेक्षाओं का पालन करेगा।
 - कमरे के दबाव की स्थिति का दृश्य संकेत प्रत्येक कमरे में प्रदान किया जाएगा।
 - हवा को एचपीए फिल्टर्स के माध्यम से बाहर निकाला जाएगा और उसी क्षेत्र को छोड़कर फिर से परिचालित नहीं किया जाएगा, और बशर्ते कि एक और एचईपीए फिल्टरेशन चरण वापसी हवा पर लागू हो। जहां इन दिशानिर्देशों में एचईपीए फिल्टर्स का उल्लेख किया गया है, वहां यह ईएन1822 के अनुसार एच13 की न्यूनतम रेटिंग के साथ एचईपीए फिल्टर को संदर्भित करता है।
 - जहां संभव हो, बिना किसी पुनरावृत्ति के सिंगल-पास एयर-हैंडलिंग प्रणालियां प्रदान की जाएंगी।
 - एग्जास्ट एयर या रिटर्न एयर को सुरक्षित परिवर्तन या बैग-इन-बैग-आउट फिल्टर हाउसिंग के माध्यम से फिल्टर किया जाएगा। फिल्टर हाउस में प्री-फिल्टर और हेपा फिल्टर होंगे, जिनमें से दोनों सुरक्षित बैगिंग सिस्टम के साथ हटाने योग्य होंगे।
 - चेन्जिंग रूम्स को उसी मानक वाले एयर फिल्टरों की आपूर्ति की जाएगी, जिस कार्य क्षेत्र के लिए वे कार्य करते हैं।

- आवश्यक वायु दाब कास्केड और रोकथाम प्रदान करने के लिए एयरलाक्स, पास-श्रू हैच इत्यादि को हवा की आपूर्ति होगी और वह निकालेंगी। एक बाहरी या गैर-अच्छे विनिर्माण प्रथा वाले क्षेत्र पर सीमावर्ती, या वायुमंडल परिधि परिधि क्षेत्र में प्रदूषण के प्रवेश को रोकने के लिए पर्यावरण के सापेक्ष सकारात्मक दबाव पर होगा।
- यदि सुविधा अपर्याप्त परिरोधन प्रदान करती है और ऑपरेटरों के वस्त्र धूल से दूषित होते हैं, तो रोकथाम क्षेत्र छोड़ने वाले ऑपरेटरों को एक निर्जलीकरण प्रणाली से गुजरना होगा, उदाहरण के लिए अपने कपड़ों पर धूल के कणों को हटाने या नियंत्रित करने में सहायता के लिए वायु शावर या मिस्ट शावर प्रणाली। प्रक्षालन या कैंटीन सुविधाओं का उपयोग करने के लिए डी-गाउनिंग से पहले ऑपरेटर इस मार्ग का अनुसरण करेंगे। लॉन्ड्रिंग के लिए सुविधा छोड़ने वाले सभी वस्त्र सुरक्षित रूप से प्राप्त किए जाएंगे। कपड़े धोने वाले कर्मचारियों की सुरक्षा और गैर-खतरनाक सुविधाओं से अन्य वस्त्रों के संदूषण की रोकथाम के लिए उपयुक्त साधन लागू होंगे।

7.3 यदि आवश्यक हो, प्राथमिक पैकिंग क्षेत्र (कन्वेयर "माउस होल" के माध्यम से) से द्वितीयक पैकिंग क्षेत्र में वायु प्रवाह को रोकने के लिए उचित उपाय किए जाएंगे।

नोट: "माउस होल" पर पास-श्रू चेंबर होने से इस पर काबू पाया जा सकता है, जिसे प्राथमिक और द्वितीयक दोनों पैकिंग पर नकारात्मक दबाव पर बनाए रखा जाता है। यह सामान्य व्यवस्था आकृति-1 में वर्णित की गई है। यह सिद्धांत अन्य स्थितियों पर लागू किया जा सकता है जहां दो पक्षों से रोकथाम की आवश्यकता होती है।

7.4 जहां संभव हो, आपूर्ति वायु प्रणाली में विफलता की स्थिति में बैक-फ्लो ओड क्रॉस-संदूषण होने के विरुद्ध सुरक्षा प्रदान करने के लिए आपूर्ति वायु प्रणाली में एचईपीए फिल्टर्स को अंतिम रूप लगाया जाएगा।

7.5 कुछ मामलों में रोकथाम और ऑपरेटर संरक्षण के साधन के रूप में बायोसाफ्टी कैबिनेट, अलगाव प्रणाली या दस्ताने के बक्से के उपयोग पर विचार किया जा सकता है।

7.6 एक प्रणाली विवरण होगा जिसमें फिल्टर्स और उनके विनिर्देशों का योजनाबद्ध ड्राइंग्स व्यौरे का प्रति घंटे हवा में परिवर्तनों की संख्या, दबाव ग्रेडिएंट, स्वच्छ कमरे और संबंधित विनिर्देश जानकारी शामिल है। ये निरीक्षण के लिए उपलब्ध होंगे।

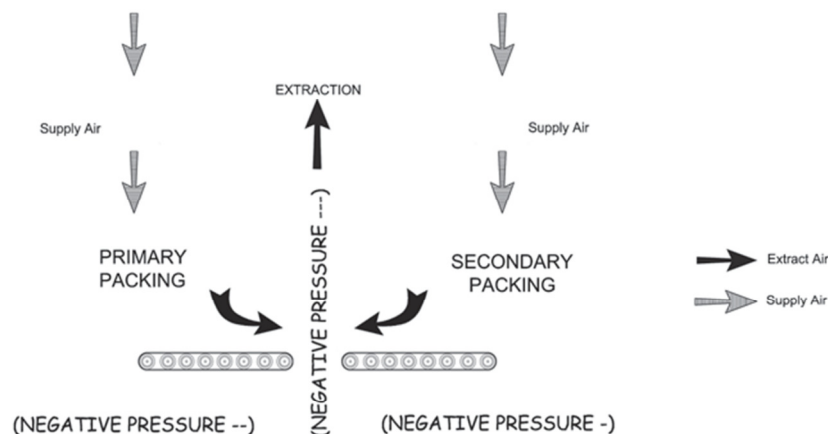
7.7 दबाव ग्रेडिएंट का एक संकेतक होगा जिसकी निगरानी डिजिटल या एनालॉग दबाव संकेतकों के माध्यम से की जाएगी।

7.8 यह सुनिश्चित करने के लिए कि परिसर और प्रणालियों के सुरक्षित संचालन को हर समय बनाए रखने हेतु यथा डीजल जेनरेटरों पर विचार किया जाएगा।

7.9 वायु प्रवाह दिशा, एयर फिल्टरेशन मानकों, तापमान, आर्द्रता और संबंधित पैरामीटरों के सिद्धांत सुनिश्चित किए जाएंगे और ज़ोन अवधारणाओं और अपेक्षित उत्पाद संरक्षण के साफ फिल्टरेशन के अनुरूप होंगे।

आकृति 1

प्रदूषक के लिए विशिष्ट वायु प्रवाह प्रणाली



8. एयर हैंडलिंग यूनिट्स

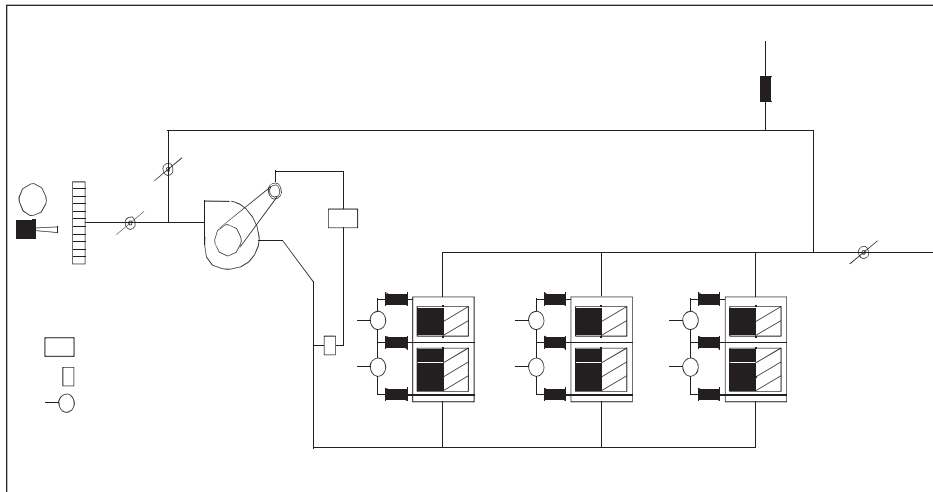
- 8.1 रिटर्न एयर या फिर से प्रसारित हवा का उपयोग करने का निर्णय जोखिम मूल्यांकन के आधार पर किया जाएगा।
- 8.2 जहां एक पूर्ण ताजा वायु या एकल-पास प्रणाली का उपयोग किया जाता है, एक ऊर्जा रिकवरी व्हील पर विचार किया जा सकता है। ऐसे मामलों में, आपूर्ति हवा और निकास हवा के बीच वायु रिसाव के लिए कोई संभावना नहीं होगी क्योंकि यह व्हील के माध्यम से गुजरती है। आपूर्ति और निकास वायु प्रणालियों के बीच सापेक्ष दबाव ऐसा होगा कि निकास-वायु प्रणाली आपूर्ति प्रणाली की तुलना में कम दबाव पर चले। (ऊर्जा रिकवरी व्हील के विकल्पों, जैसे क्रॉसओवर प्लेट हीट एक्सचेंजर्स, ताप पाइप और वॉटर कॉइल ताप एक्सचेंजर्स का उपयोग किया जा सकता है।)
- 8.3 जोखिम प्रबंधन सिद्धांतों को, क्रॉस-दूषित होने की संभावना का सामना करने के लिए लागू किया जाएगा जहां ऊर्जा पहियों का उपयोग किया जाता है।
- 8.4 यदि वापसी हवा को फिर से प्रसारित किया जाना है तो यह आपूर्ति एएचयू में वापस भेजे जाने से पहले एक सुरक्षित परिवर्तन फाइवटेशन प्रणाली से गुज़रेगी। वापसी हवा वाला पंखा एएचयू का हिस्सा बन सकता है; हालांकि, सुरक्षित परिवर्तन फिल्टर एक समर्पित इकाई होगी। इस व्यवस्था के साथ वापसी वायु (एचपीए फिल्टर्स) के दो सेटों के माध्यम से श्रृंखला में गुजरती है, यानी सुरक्षित परिवर्तन आवास और आपूर्ति हवा एचपीए फिल्टर्स में वापसी वायु फिल्टर्स। आपूर्ति वायु एचपीए फिल्टर्स या तो सुविधा के स्वच्छ कक्ष वर्गीकरण के आधार पर, एएचयू में स्थित हो सकते हैं या अंततः आपूर्ति विसारकों पर स्थित हो सकते हैं।
- 8.5 आपूर्ति और निकास वायु पंखों और प्रणाली संबंधित वेंटिलेशन पंखों की शुरुआत और रोकथाम को इस तरह सिंक्रनाइज़ किया जाएगा कि स्टार्ट-अप और शट-डाउन के दौरान परिसर अपने डिजाइन दबाव और फ्लो संबंध को बनाए रखें। प्रसंस्करण बंद हो जाएगा, जब पंखे नहीं चल रहे हैं। यह सुनिश्चित करने के लिए कि प्रणाली में कोई वायु प्रवाह नहीं है, यह पंखा इंटरलॉक अनुक्रम भी लागू होगा, यदि कोई पंखा विफल होता है।

9. सेफ चेंज फिल्टर हाउसिंग

- 9.1 सेफ चेंज अथवा बैग इन बैग आउट फिल्टर हाउसिंग उचित तरीके से विनिर्मित किया जाएगा ताकि संचालक को सुरक्षा मिले और फिल्टर बदलते समय फिल्टर से धूल वातावरण में ना जाए।

चित्र 2

सेफ चेंज फिल्टर बाइपास प्रबंधन



- 9.2 सेफ चेंज इकाई में अंतिम फिल्टर एचईपीए फिल्टर होना चाहिए, जिसका ईएन 1822 फिल्टर मानकों के अनुसार कम से कम एच13 वर्गीकरण होना चाहिए। धूल को रोकने के लिए एचईपीए फिल्टरों की आयु को बढ़ाने हेतु वायु प्री-फिल्टरेशन की आवश्यकता होगी। बैग-इन-बैग-आउट पद्धति के माध्यम से प्री-फिल्टरेशन फिल्टर को बदला जा सकता है।
- 9.3 निकासी प्रणाली जहां निष्कासित दूषित सामग्री खतरनाक मानी जाती है, वहां एचईपीए फिल्टर के दो बैंकों को सीरिज में लगाने पर विचार किया जाना चाहिए ताकि प्रथम फिल्टर के असफल होने पर अतिरिक्त सुरक्षा प्रदान की जा सके।
- 9.4 सभी फिल्टर बैंकों में दबाव के अंतर के संकेतक अनुमान प्रणाली लगाई जानी चाहिए, जो फिल्टर में धूल तथा फिल्टरों के शेष जीवन के संकेत प्रदान कर सके। इन यंत्रों में तांबे तथा स्टेनलेस स्टील का प्रयोग किया जाना चाहिए न कि प्लास्टिक ट्यूबिंग का, जो संदूषक खतरे के कारण नष्ट हो सकते हैं। फिल्टर कवर में ट्यूब कनेक्शन गेज का अंशशोधन करने अथवा सुरक्षित निष्कासन हेतु स्टॉप को उपलब्ध कराया जाना चाहिए।
- 9.5 फिल्टर पर अधिक दबाव भार को रोकने तथा फिल्टर मीडिया के माध्यम से धूल कणों को रोकने हेतु व्यापक संदूषण के कारण फिल्टर को भरने से बचाने हेतु नियमित रूप से फिल्टर की जांच की जानी चाहिए।
- 9.6 फिल्टर की स्थिति की जांच हेतु कम्प्यूटर आधारित ऑकड़ा निगरानी प्रणाली स्थापित की जा सकती है।
- 9.7 फिल्टर दबाव गेज पर स्वच्छ फिल्टर रेजिस्टेंस तथा चेंज आउट फिल्टर रेजिस्टेंस लिखा जाना चाहिए।
- 9.8 स्थापित फिल्टर में स्राव परीक्षण आईएसओ 14644-3 के अनुसार में किए जाने चाहिए। इंजेक्शन पोर्टल (अप-स्ट्रीम) तथा एक्सेस पोर्टल (डाउन-स्ट्रीम) को भी इस उद्देश्य से प्रयुक्त किया जा सकता है।
- 9.9 सेफ चेंज फिल्टर प्रणाली में निकासी पंखे को फिल्टर के बाद लगाया जाना चाहिए ताकि फिल्टर हाउसिंग द्वारा नेगेटिव दबाव का प्रबंधन किया जा सके। इससे फिल्टर अखंडता परीक्षण करते हुए कठिनाई हो सकती है तथा इसके लिए एक बाईपास डैम्पर प्रणाली को भी अपनाया जा सकता है, जैसा कि चित्र 2 में दर्शाया गया है, जिससे जब जांच पोर्टल खुले हों तब एचईपीए फिल्टरों के माध्यम से वायु का संचार किया जा सके। उचित शट-ऑफ डैम्परों के साथ वैकल्पिक रूप से एक स्वतंत्र बूस्टर फैन प्रणाली का इस्तेमाल किया जा सकता है।
- 9.10 चित्र 2 में दिखाया गया बाईपास प्रबंधन सैनिटाइजिंग एजेंट के रूप में फिल्टर का संदूषण हटाने में सहायक होता है।
- 9.11 सभी प्रकार की निकासी प्रणाली, जिसमें धूल निष्कासन प्रणाली, वैक्यूम प्रणाली निष्कासन, फ्लूड बैड ड्रायर निष्कासन तथा कोटिंग पैन निष्कासन को वायुमंडल में निष्कासन से पहले सेफ चेंज फिल्टर हाउसिंग के माध्यम से पूरा किया जाना चाहिए।
- 9.12 बिल्डिंग के बाहर सभी निष्कासन बिन्दु यथासंभव वायु प्रवेश बिंदु से दूर लगाए जाने चाहिए ताकि निष्कासित वायु दोबारा अंदर न आ सके। निष्कासित तथा आपूर्ति बिन्दुओं को लगाने से पूर्व तेज हवा तथा मौसमी हवा की दिशा का ध्यान रखना चाहिए।
- 9.13 जहां तक धूल भरी हवा के प्रबंधन का संबंध है, धूल एकत्रित करने वाले यंत्र तथा बैग हाउस की व्यवस्था की जानी चाहिए, जो अधिक दबाव को वहन कर सके। एकत्रित धूल को निकालने के लिए ऑपरेटर की सुरक्षा हेतु एक्सेस कंट्रोल, प्रबंधन स्टॉफ, निजी सुरक्षा उपकरण (पीपीई) तथा स्वच्छ वायु प्रदान कराई जानी चाहिए।
- 9.14 एच13 एचईपीए फिल्टरों के साथ पोर्टेबल वैक्यूम क्लीनर तथा पोर्टेबल डस्ट कलेक्टर लगाए जाएंगे। इस प्रकार की इकाइयों को पर्यावरण से संबंधित अधिक दबाव के तहत एक कमरे में खाली तथा साफ किया जाएगा। कर्मचारियों को उचित पीपीई प्रदान किए जाएंगे।
- 9.15 सभी संदूषित फिल्टरों तथा धूल के सुरक्षित निपटान का रिकॉर्ड रखा जाएगा।

2. कर्मचारी संदूषण-युक्त प्रणाली

- 10.1 यदि आवश्यक हो तो, कर्मचारियों के कपड़ों को विसंदूषित करने की सुविधा प्रदान की जानी चाहिए। यह एयर शॉवर, धुंध शॉवर, वॉटर शॉवर अथवा उचित माध्यम से प्रदान किया जाना चाहिए।
- 10.2 धूल कणों को हटाने के लिए एयर नोजल्स (अथवा एयरलोक के साइज से) के माध्यम से तीव्र गति से हवा की आपूर्ति करना एयर शॉवर कहलाता है। वायु निष्कर्षण गिल्स (उदाहरणतया निम्न स्तर पर) हवा को दूर फेंकेगा और इसे फाइट्रेशन सिस्टम में वापिस कर देगा। कुछ वायु शॉवर बाहर निकलने वाली वायु को यूनिटायरेक्शनल एयरफ्लो सेक्शन सहित होते हैं ताकि हम प्रदूषकों को बाहर निकाल सकें।
- नोट:** जब एयर शॉवर का प्रयोग किया जाए तब धूल को प्रभावी रूप से निकालने के लिए इसे सही तरीके से डिजाइन किया जाना चाहिए।
- वायु की आपूर्ति अथवा वायु निष्कासन के वायु फिल्टरेशन हेतु उन्हीं फिल्टरेशन मानकों का प्रयोग किया जाएगा, जिनका विनिर्माण के दौरान प्रयोग किया जाता है। सामान्यतया, जब ऑपरेटर शॉवर तक जाएंगे तब दरवाजा खोलने पर पंखे चालू हो जाएंगे, जिसमें प्रभावी रूप से विसंदूषीकरण हेतु उचित समय देने के लिए निकास डोर इंटरलॉक पर टाइमिंग डिवाइस संदूषण हटाने की प्रभावी प्रक्रिया के लिए पर्याप्त समय देगा।
- 10.3 कर्मियों हेतु वायु अथवा मिस्ट शावर जैसे फल्लिंग डिवाइस का दूषित पदार्थों को हटाने में सहायक निकास सामग्री के रूप में प्रयोग किया जा सकता है।
- 10.4 ऑपरेटर के कपड़ों से संदूषक हटाने अथवा कपड़ों से ऐसा संदूषक हटाने, जिन्हें हटाना आसान नहीं है, के लिए वेट मिस्ट अथवा आगे विसंदूषक प्रणाली का प्रयोग किया जा सकता है।
- 10.5 नहाने के बाद कार्मिक को स्वच्छ कपड़े पहनने चाहिए।

11. बहिर्भाव प्रबंधन

- 11.1 तरल तथा ठोस अपशिष्ट का प्रबंधन इस प्रकार से किया जाना चाहिए ताकि यह उत्पादों, कार्मिक अथवा पर्यावरण के लिए हानिकारक सिद्ध न हो।
- 11.2 सभी प्रकार के अपशिष्ट का सुरक्षित निपटान किया जाना चाहिए तथा निपटान के तरीकों का रिकॉर्ड रखना चाहिए। जहां पर अपशिष्ट के निपटान हेतु बाह्य ठेकेदारों की सेवाएं ली जाएंगी वहीं उनके पास खतरनाक उत्पादों के प्रबंधन का सत्यापित प्रमाण-पत्र होना चाहिए।

12. रख-रखाव

निर्धारित सहनीयता के सभी पैरामीटरों को सुनिश्चित करने के लिए खतरनाक सामग्री के सुरक्षित तथा प्रभावी प्रबंधन हेतु नियमित रख-रखाव किया जाएगा।

13. अर्हता तथा वैधता

प्रणाली की अर्हता तथा वैधता की जांच की जाएगी।

भाग IV

जैविक उत्पादों के विनिर्माण की विशिष्ट आवश्यकताएं

नोट: फार्मास्युटिकल उत्पादों के लिए उत्कृष्ट विनिर्माण परिपाटियां: मुख्य सिद्धांत, जैसा कि इस अनुसूची के भाग 1 में दिया गया है, जैविक उत्पादों के निर्माण के लिए, आवश्यक परिवर्तन सहित पालन किया जाएगा। इन आवश्यकताओं के अतिरिक्त, निम्नलिखित विशिष्ट आवश्यकताओं का भी पालन किया जाएगा :-

1. सिद्धांत और सामान्य विचार

- 1.1 जैविक उत्पादों को उनके स्रोत सामग्री और निर्माण की विधि के अनुसार परिभाषित किया जा सकता है। इसलिए मानव उपयोग के लिए जैविक उत्पादों के निर्माण में नियोजित स्रोत सामग्री और विधियां उनके उचित नियामक नियंत्रण को आकार देने में महत्वपूर्ण कारकों का प्रतिनिधित्व करती हैं। जैविक उत्पाद कोशिकाओं, ऊतकों या सूक्ष्मजीवों से उत्पन्न होते हैं और जीवित सामग्री की अंतर्निहित परिवर्तनशीलता को दर्शाते हैं। जैविक उत्पादों में सक्रिय पदार्थ अक्सर अकेले भौतिक रसायन परीक्षण विधियों का उपयोग करने के लिए काफी जटिल होते हैं और तैयारी से और / या बैच का प्रयोग करते हैं। परिणामस्वरूप, उत्पाद की गुणवत्ता में स्थिरता बनाए रखने के लिए जैविक उत्पादों का निर्माण करते समय विशेष रूप से विचार करने की आवश्यकता होती है।
- 1.2 इस भाग में प्रदान किया गया मार्गदर्शन मानव उपयोग के लिए जैविक उत्पादों के निर्माण, नियंत्रण और परीक्षण पर लागू होता है - प्रारंभिक तैयारी और सामग्री (बीज खेप, सेल बैंक और मध्यवर्ती समेत) से उत्पाद के तैयार होने तक।
- 1.3 इस दस्तावेज़ के दायरे में विनिर्माण प्रक्रियाएं शामिल होती हैं:
 - सूक्ष्मजीवों और यूक्योटिक कोशिकाओं के उपभेदों की वृद्धि;
 - मानव, पशु और पौधे के ऊतकों, और कवक सहित जैविक ऊतकों से पदार्थों का निष्कर्षण;
 - पुनः संयोजक डीएनए (आरडीएनए) तकनीक;
 - हाइब्रिडोमा तकनीक;
 - भ्रूण या जानवरों में सूक्ष्मजीवों का प्रसार।
- 1.4 इन प्रक्रियाओं द्वारा निर्मित जैविक उत्पत्ति के औषधीय उत्पादों में एलर्जेंस, एंटीजन, टीके, कुछ हार्मोन, साइटोकिन्स, मोनोक्लोनल एंटीबॉडी (एमएबीएस), एंजाइम, पशु प्रतिरक्षा सेरा, किण्वन के उत्पाद (आरडीएनए से व्युत्पन्न उत्पादों सहित), जैविक नैदानिक रिजेंट्स में शामिल हैं -विवो उपयोग और उन्नत थेरेपी औषधीय उत्पाद (एटीएमपी) उदाहरण के लिए जीन थेरेपी और सेल थेरेपी हेतु उपयोग किया जाता है।
- 1.5 जैविक सक्रिय पदार्थों और तैयार उत्पादों के विनिर्माण, नियंत्रण तथा प्रशासन हेतु इन उत्पादों और उनकी प्रक्रियाओं की प्रकृति के कारण विशिष्ट विचार करने और सावधानियां बरतने की आवश्यकता है। परंपरागत फार्मास्युटिकल उत्पादों से भिन्न, जिनका विनिर्माण रासायनिक और भौतिक तकनीकों के माध्यम से किया जाता है तथा ये उच्च क्षमता के होते हैं। जैविक सक्रिय पदार्थों और तैयार उत्पादों में जैविक प्रक्रियाएं और सामग्री जैसे कोशिकाओं का कल्टिवेशन अथवा जीवित जीवों से निष्कर्षण। इन जैविक प्रक्रियाओं में परिवर्तनशीलता अंतर्निहित होती है। इन उत्पादों की प्रकृति और रेंज परिवर्तनीय हो सकता है। परिणामस्वरूप, गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन (क्यूआरएम) सिद्धांत इस प्रकार की सामग्री के लिए विशेष रूप से अनिवार्य है और इसके निर्माण के सभी स्तरों पर कार्यनीति के विकास तथा नियंत्रण हेतु प्रयोग किया जाना चाहिए ताकि प्रदूषण और क्रॉस-प्रदूषण में कमी लाई जा सके।
- 1.6 खेती के तरीकों में प्रयुक्त सामग्री और प्रसंस्करण की स्थिति लक्षित कोशिकाओं और सूक्ष्मजीवों के विकास की स्थिति प्रदान करने के लिए डिज़ाइन की गई हैं।
 - इसलिए, बाह्य माइक्रोबियल संदूषकों में विकास का अवसर होता है। इसके अलावा, कई जैविक उत्पादों में कुछ शुद्धिकरण तकनीकों का सामना करने की सीमित क्षमता होती है, विशेष रूप से वे जो विवादास्पद वायरल दूषित पदार्थों को निष्क्रिय या निकालने के लिए डिज़ाइन किए गए हैं। प्रक्रियाओं, उपकरणों, सुविधाओं, उपयोगिताओं, तैयारी की शर्तों और बफर और अभिकर्मकों के नमूने, नमूनाकरण और ऑपरेटरों के प्रशिक्षण इस तरह के प्रदूषण कार्यक्रमों को कम करने में महत्वपूर्ण विचार हैं। विनिर्माण में उत्पाद सारांश फ़ाइलों, मार्केटिंग प्राधिकरण या

क्लिनिकल परीक्षण (उदाहरण के लिए: जेनरेशन की सं. (डबलिंग और पैकेज में पैकेजिंग सीड लॉट या कोशिका बैंक और तैयार उत्पाद) शामिल हैं।

- 1.7 कई जैविक सामग्री (जैसे लाइव-क्षीणित बैक्टीरिया और वायरस) को अंततः गर्मी, गैस या विकिरण द्वारा स्टरलाइज नहीं किया जा सकता है। इसके अलावा, कुछ उत्पाद, जैसे कुछ जीवित और सहायक टीकों (उदाहरण के लिए, वैसिली कैल्मेट गुरिन (बीसीजी) या हैजा), निस्पंदन प्रक्रियाओं से स्टरलाइज नहीं हो सकते हैं। इन अक्षीय उत्पादों के लिए, प्रसंस्करण को उस बिंदु से दूषित पदार्थों के परिचय को कम करने के लिए आकस्मिक रूप से आयोजित किया जाएगा जहां विनिर्माण प्रक्रिया से संभावित प्रदूषण को हटाया नहीं जा सकता है। वायरस हटाने या निष्क्रियता जैसे विशिष्ट और महत्वपूर्ण विनिर्माण चरणों की पुष्टि की जाएगी। सुदृढ़ पर्यावरणीय नियंत्रण और निगरानी और जहां भी उपलब्ध हो, सीटू सफाई और स्टरलाइजेशन प्रणालियों से सिस्टम के उपयोग के साथ आकस्मिक प्रदूषण और प्रति-दूषित होने का जोखिम काफी कम हो सकता है।
- 1.8 नियंत्रण में आमतौर पर जैविक विश्लेषणात्मक तकनीक शामिल होती है, जो आमतौर पर भौतिक रसायन निर्धारण से अधिक भिन्न होती है। प्रारंभिक सामग्रियों में परिवर्तनशीलता और जैविक उत्पादों की विनिर्माण प्रक्रिया के दौरान सूक्ष्म परिवर्तनों की संभावना के लिए भी उत्पादन स्थिरता पर जोर देने की आवश्यकता है। उत्पाद की सुरक्षा और प्रभावकारिता का रिकॉर्ड करने वाले मूल नैदानिक परीक्षणों के अनुरूपता को जोड़ने की आवश्यकता विशेष चिंता का कारण है। इसलिए एक सुदृढ़ विनिर्माण प्रक्रिया महत्वपूर्ण है और इन-प्रोसेस नियंत्रण जैविक सक्रिय पदार्थों और औषधीय उत्पादों के निर्माण में एक विशेष महत्व है।
- 1.9 जैविक सामग्री के उत्पादन तथा परीक्षण के दौरान रोगजनक और संक्रामक सूक्ष्मजीवी के उत्पादन अथवा परिवर्तन करने में जोखिम होने के कारण, पर्यावरण सुरक्षा तथा ऑपरेशन के दौरान कार्मिक की सुरक्षा तथा इन जैविक पदार्थों के कार्य का प्रबंधन करते हैं, उनकी सुरक्षा हेतु बेहतर विनिर्माण परिपाटियों को प्राथमिकता दी जाएगी।
- 1.10 जैविक सुरक्षा की विचारधारा हेतु राष्ट्रीय अथवा विश्व स्वास्थ्य संगठन के दिशा-निर्देशों का पालन किया जाएगा। जैविक सुरक्षा समूह 3 तथा 4 के रोगजनक जैविक उत्पादों के निर्माण के संबंध में, इस प्रकार के संस्थानों के साथ गहन समन्वय बनाए रखना अनिवार्य है ताकि उत्पाद प्रदूषण तथा पर्यावरण प्रदूषण के स्तर तथा पर्यावरण प्रदूषण के स्तर को नियंत्रित करना सुनिश्चित किया जा सके।

2. फार्मास्यूटिकल गुणवत्ता प्रणाली और गुणवत्ता

- 2.1 जोखिम प्रबंधन – मुख्य सिद्धांत: जैविक पदार्थों, जैसे किसी भी फार्मास्यूटिकल उत्पाद का निर्माण फार्मास्यूटिकल उत्पादों हेतु जीवन चक्र दृष्टिकोण की बेहतर विनिर्माण परिपाटियों पर आधारित फार्मास्यूटिकल गुणवत्ता प्रणाली (उत्पाद गुणवत्ता प्रणाली) के अनुपालन में किया जाना चाहिए। यह नए अन्वेषणों तथा निरंतर सुधार में सहायक है तथा फार्मास्यूटिकल विकास तथा विनिर्माण गतिविधियों के बीच बेहतर संबंध को मजबूत करता है।
- 2.2 सभी विनिर्माण तथा नियंत्रण स्तरों पर नियंत्रण कार्यनीति के विकास हेतु गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन सिद्धांतों का प्रयोग किया जाएगा, जिसमें इस भाग से वर्णित सामग्री सोर्सिंग तथा भंडारण, कार्मिक तथा सामग्री प्रवाह, विनिर्माण तथा पैकेजिंग, गुणवत्ता नियंत्रण, गुणवत्ता शामिल है। जैविक प्रसंस्करणों तथा प्रारंभिक सामग्री में निहित परिवर्तनशीलता के कारण उत्पाद गुणवत्ता प्रणाली के विशेष मूहत्वपूर्ण तत्व चालू ट्रेड विश्लेषण तथा आवधिक समीक्षा है। इस प्रकार से उत्पाद की निरंतरता को सुनिश्चित करने हेतु सामग्री नियंत्रण, नियंत्रण परिवर्तन, ट्रेड विश्लेषण तथा प्रकृति प्रबंधन पर विशेष ध्यान दिया जाना चाहिए। उत्पाद की गुणवत्ता, सुरक्षा तथा प्रभावकारिता को प्रभावित करने वाले अवांछनीय तथा अप्रत्याशित कारकों की शीघ्र जांच हेतु निगरानी प्रणाली बनाई जानी चाहिए। इस प्रकार के जोखिमों के प्रबंधन, कम करने तथा निगरानी के नियंत्रण की कार्यनीति की प्रभावकारिता की नियमित समीक्षा करनी चाहिए तथा वैज्ञानिक तथा तकनीकी प्रगति हेतु सिस्टम को अपडेट किया जाना चाहिए।

3. कार्मिक

- 3.1 उत्पादन तथा नियंत्रण करने वाले कर्मचारियों की संबद्ध वैज्ञानिक सिद्धांतों में पर्याप्त जानकारी होनी चाहिए, जैसे – माइक्रोबायोलॉजी, बायोलॉजी, बायोमैट्री, कैमिस्ट्री, मेडिसन फार्मसी, फार्माकोलॉजी, बायरोलॉजी, इम्यूनोलॉजी, बायोटेक्नोलॉजी तथा वैट्रनीरी मेडिसन के साथ उन्हें पर्याप्त व्यावहारिक अनुभव भी होना चाहिए, जिससे वे अच्छा प्रकार से अपने कार्यों का निर्वहन कर सकें।
- 3.2 उत्पाद सुरक्षा सुनिश्चित करने के लिए कर्मचारियों की स्वास्थ्य स्थिति पर भी ध्यान देने की आवश्यकता है। उत्पादन, रख-रखाव, परीक्षण तथा लघु परिचर्या (तथा निरीक्षण) कार्य में संलग्न कर्मचारियों को, जब आवश्यक होगा, उचित विशिष्ट टीके लगाए जाएंगे तथा उनकी नियमित जांच की जाएगी। कर्मचारियों की स्वास्थ्य स्थिति में कोई भी परिवर्तन, जिसका उत्पाद की गुणवत्ता पर प्रतिकूल प्रभाव पड़ सकता हो, उससे उत्पादन क्षेत्र प्रभावित होने से रूक जाएगा तथा उचित रिकॉर्ड देखे जाएंगे। स्वास्थ्य निगरानी के कार्य क्षेत्र तथा आवृत्ति, उत्पाद तथा कार्मिकों के जोखिम के अनुरूप होगी।
- 3.3 सफाई तथा विसंक्रमित प्रक्रियाओं, स्वच्छता तथा माइक्रोबायोलॉजी में प्रशिक्षण में माइक्रोबियल तथा बाहरी संदूषण के जोखिम तथा लक्षित सूक्ष्म-जीव तथा नियमित रूप से प्रयुक्त मीडिया के विकास पर बल दिया जाता है।
- 3.4 जहां प्रति-संदूषण के अवसरों को न्यूनतम करने, सभी कार्मिकों की गतिविधियों (गुणवत्ता नियंत्रण, रख-रखाव तथा सफाई कर्मचारियों सहित) पर प्रतिबंध लगाने हेतु गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन सिद्धांतों के आधार पर परिभाषित किया जाएगा। सामान्य रूप से वे सभी कर्मचारी जो उत्पादन प्रचालन में नियमित रूप से शामिल नहीं हैं (जैसे प्रबंधन, इंजीनियरिंग स्टॉफ तथा स्थापना कर्मचारी अथवा लेखा-परीक्षक), उनको उन स्थानों पर नहीं जाना चाहिए, जहां जीवित सूक्ष्मजीवी, आनुवंशिक संशोधित सूक्ष्मजीव, पशुओं के ऊतक, विषाक्त पदार्थ, जहर अथवा जानवरों के अथवा अन्य उत्पादों (निष्क्रिय या जीवाणुरहित) का खतरा हो। ऐसी जगह पर जाना किसी कार्य दिवस को जाना अपरिहार्य हो, तो यदि सभी कर्मचारियों द्वारा ऐसे किसी उत्पादन क्षेत्र में जाने पर संदूषक नियंत्रण उपाय (जैसे कि पूर्णतया परिभाषित विसंदूषित उपाय करना, जैसे सभी कपड़े तथा जूते बदलना, यदि संभव हो, तो नहाना) करने चाहिए अथवा जब तक क्यूआरएम के आधार पर उचित न ठहराया जाए, तब तक नहीं जाना चाहिए।
- 3.5 चूंकि जोखिम प्रबंधन करना कठिन कार्य है, इसलिए पशुओं की देखरेख करने वाले कर्मचारियों को ऐसे प्रति-दूषित संभावित क्षेत्र में जाने पर प्रतिबंध होना चाहिए।
- 3.6 बीसीजी उत्पादों के उत्पादन में संलग्न कर्मचारियों को अन्य संक्रामक एजेंटों के साथ काम नहीं करना चाहिए। विशेष रूप से उन्हें माइक्रोबेक्ट्रियम क्षयरोग से विषाक्त स्ट्रेन के साथ काम करना चाहिए तथा न ही उन्हें क्षयरोग संक्रमण के ज्ञात जोखिम में जाना चाहिए। इसके अलावा, उनकी नियमित स्वास्थ्य जांच द्वारा एहतियातन निगरानी की जानी चाहिए, जिसमें क्षयरोग संक्रमण की जहां शामिल होनी चाहिए।

4. प्रारंभिक सामग्री

- 4.1 सक्रिय पदार्थों के स्रोत, उत्पत्ति तथा उपयुक्तता, प्रारंभिक सामग्री (उदाहरण के लिए: क्रायो-प्रोटेक्टेंट्स और फीडर कोशिकाएं) बफर और मीडिया (उदाहरण के लिए: रीजेंट, ग्रोथ मीडिया, सीरम, एन्जाइम, साइटोकिन्स, विकास कारक तथा एमीनो एसिड) तथा तैयार उत्पादों के अन्य कारकों को स्पष्ट रूप से वर्णित परिभाषित किया जाएगा तथा उक्त अनुसूची के भाग 1 में निर्धारित सिद्धांतों के अनुसार नियंत्रित किया जाएगा।
- 4.4 प्रारंभिक सामग्री को जारी करने से पूर्व प्रत्येक बैच का पहचान परीक्षण अथवा इसके समकक्ष परीक्षण किया जाएगा। गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन सिद्धांतों के आधार पर तथा सभी लागू दिशा-निर्देशों के अनुसार कंटेनरों से लिए गए नमूनों की जांच की जाएगी। सभी प्रारंभिक सामग्री की पहचान विनिर्माण के चरण की आवश्यकता के अनुसार की

जाएगी। परीक्षण का स्तर आपूर्तिकर्ता के योग्यता स्तर तथा प्रयुक्त सामग्री की प्रकृति के अनुरूप होना चाहिए। नमूनों के लिए कंटेनर की संख्या गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन सिद्धांतों तथा सभी दिशा-निर्देशों के अनुरूप होनी चाहिए। परीक्षण का स्तर आपूर्तिकर्ता के योग्यता स्तर तथा प्रयुक्त सामग्री की प्रवृत्ति के अनुरूप होना चाहिए। यदि प्रारंभिक सामग्री का प्रयोग सक्रिय पदार्थों का विनिर्माण करने के लिए किया जाता है, तो लिए गए नमूनों की संख्या सांख्यिकी रूप से मान्यता प्राप्त मानदंडों तथा गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन सिद्धांतों के अनुरूप होगी। तथापि, तैयार उत्पादों के निर्माण में प्रयुक्त प्रारंभिक और मध्यवर्ती सामग्री हेतु, जब तक परीक्षण वैध है, तब तक फार्मास्यूटिकल उत्पादों की प्रमुख उत्तम निर्माण परिपाटियों के अनुसार प्रत्येक कंटेनर के परीक्षण हेतु नमूने लिए जाएंगे।

- 4.5 नमूना लेने की प्रक्रिया से उत्पाद की गुणवत्ता पर प्रतिकूल प्रभाव नहीं पड़ेगा। संदूषण तथा प्रति-संदूषण को रोकने हेतु उचित स्थिति के तहत आवश्यक प्रारंभिक सामग्री की जांच की जाएगी।
- 4.6 जहां औचित्यपूर्ण हो (जीवाणुरहित प्रारंभिक सामग्री के विशेष मामले में), वहां प्राप्ति के समय नमूने न लेकर संदूषण के जोखिम को कम करने के लिए इसे स्वीकार किया जा सकता है, लेकिन बाद में प्रयोग के समय नमूनों का परीक्षण किया जाए। इस प्रकार के मामले में, तैयार उत्पाद की स्थिति इन परीक्षणों के संतोषजनक परिणामों पर निर्भर करेगी।
- 4.7 जहां प्रारंभिक सामग्री के अनुमोदन हेतु अनिवार्य परीक्षणों में अधिक समय लगता है, वहां जांच परिणाम प्राप्त होने से पहले प्रारंभिक सामग्री की प्रक्रिया में छूट दी जा सकती है। इस प्रकार की सामग्री के प्रयोग का औचित्य दस्तावेज में स्पष्ट रूप से दर्ज किया जाएगा तथा क्यूआरएम के सिद्धांतों के तहत इस जोखिम को पता लगाया जाना तथा आकलन किया जाएगा। इस प्रकार के मामलों में तैयार उत्पादों की रिलीज परीक्षणों के संतोषजनक परिणामों पर रिलीज निर्भर करती है। यह सुनिश्चित किया जाए कि यह मानक परिपाटी नहीं है तथा यह लिए गए जोखिम के औचित्य पर आधारित होती है।
- 4.8 आपूर्ति श्रृंखला से गुजरने के दौरान प्रारंभिक सामग्री के संदूषण के जोखिम का मूल्यांकन किया जाएगा, जिसमें टीएसई को प्रभावित करने वाले कारकों सहित बाहरी एजेंटों पर विशेष रूप से बल दिया जाएगा। निर्माण उपकरण के सीधे संपर्क में आने वाली अन्य सामग्री और /अथवा संभावित उत्पाद संपर्क सतह (असेप्टिक प्रक्रिया सिमुलेशन तथा लुब्रीकेट के दौरान फिल्टर मीडिया) को भी नियंत्रित किया जाएगा। जैविक प्रारंभिक सामग्री में बाहरी एजेंटों की क्षमता की जांच हेतु गुणवत्ता जोखिम मूल्यांकन किया जाएगा।
- 4.9 जहां आवश्यक हो तथा उष्मा द्वारा जहां संभव हो, प्रारंभिक सामग्री को कीटाणुरहित किया जाएगा। जहां आवश्यक हो, इस उद्देश्य हेतु अन्य उचित वैध तरीके अपनाए जा सकते हैं (जैसे – विकिरण दूर करना अथवा फिल्टरेशन)।
- 4.10 कीटाणुरहित प्रारंभिक सामग्री की गुणवत्ता सुनिश्चित करने के लिए आयोजित नियंत्रण तथा असेप्टिक निर्माण प्रक्रिया उक्त अनुसूची के भाग-II में शामिल सिद्धांतों तथा दिशा-निर्देशों पर आधारित होंगी।
- 4.11 निर्माण स्थान तक आवश्यक सामग्री, संबंधित सामग्री, सक्रिय सामग्री, मानव ऊतकों तथा कोशिकाओं को जिम्मेदार पार्टियों के बीच लिखित गुणवत्तापूर्ण समझौते के भाग के रूप में निर्माण स्थान को नियंत्रित किया जाना चाहिए। यदि वे पृथक प्रारंभिक कंपनियां हैं, निर्माण स्थानों के पास, यदि अनिवार्य हो, कोल्ड चेन अपेक्षाओं सहित विशिष्ट भंडारण तथा परिवहन शर्तों के अनुपालन के दस्तावेजी साक्ष्य होने चाहिए। कोशिकाओं अथवा ऊतकों से संबंधित सामग्री की जांच सहित प्राप्ति के माध्यम से ऊतकों की स्थापना से अपेक्षित जांच सुनिश्चित की जानी चाहिए, उसका प्रबंधन तथा रिकॉर्ड रखा जाएगा।

5. बीज और कोशिका बैंक:

- 5.1 सेल कल्चर / फार्मेंटेशन द्वारा निर्मित सक्रिय फार्मास्यूटिकल संघटकों हेतु विशिष्ट दिशा-निर्देशों पर विचार करने के दौरान सक्रिय फार्मास्यूटिकल संघटकों की उत्तम विनिर्माण परिपाटियों हेतु इन सिफारिशों का अनुपालन किया जाएगा।

- 5.2 विनिर्माण प्रक्रिया में फीडर कोशिकाओं के रूप में, जहां मानव अथवा पशुओं की कोशिकाओं का प्रयोग किया जाता है, वहां अपेक्षित परीक्षण, परिवहन तथा भंडारण पर उचित नियंत्रण रखा जाएगा।
- 5.3 जेनेरिक गुणों के अवांछित संवहन को रोकने के लिए, जो बार-बार उप-संस्कृतियों अथवा बहु-सृजन से हो सकता है, माइक्रोबियल कल्चर द्वारा प्राप्त जैविक उत्पादों के उत्पादन, कोशिका कल्चर अथवा पशुओं तथा भ्रूण का संचरण प्रमुख तथा कार्यरत बीज और/अथवा कोशिका बैंक की प्रणाली पर आधारित होना चाहिए, जोकि कुछ जैविक उत्पादों की विनिर्माण प्रक्रिया की शुरुआत होती है (जैसे: टीकाकरण)।
- 5.4 बीज अथवा कोशिका उत्पाद अथवा तैयार उत्पाद के बीच सृजन की सं. (जिसे अंतराल अथवा डबलिंग के रूप में व्यक्त किया गया है) को, जैसा कि अधिकतम परिभाषित किया गया है, उसमें विपणन प्रमाणन डोजियर शामिल होना चाहिए तथा इसका विस्तार नहीं किया जाना चाहिए।
- 5.5 कोशिका आधारित औषधीय उत्पाद प्रायः सीमित मार्ग संख्या से प्राप्त कोशिका स्टैंड से सृजित होते हैं। एमसीबी तथा डब्ल्यूसीबी की दो स्तरीय प्रणाली के विपरीत कोशिका भंडारण से उत्पादन की संख्या, विस्तार के बाद प्राप्त एलोकोट्स की संख्या से सीमित होती है तथा यह उत्पाद के संपूर्ण जीवन-चक्र को कवर नहीं करता है। कोशिका भंडारण परिवर्तनों को एक वैध प्रोटोकॉल अथवा एनआरए के संप्रेषण के माध्यम से, जो भी लागू हो, कवर किया जाएगा।
- 5.6 एमसीबी तथा डब्ल्यूसीबी की स्थापना तथा रख-रखाव उपयुक्त रूप से प्रदर्शित स्थितियों के माध्यम से किया जाएगा। इसमें बीज तथा कोशिका बैंक की सुरक्षा हेतु उचित रूप से नियंत्रित पर्यावरण तथा इस कार्य को करने वाले कर्मिकों की सुरक्षा शामिल होगी। बीज तथा कोशिका बैंक की स्थापना के दौरान अन्य कोई जीवित अथवा संक्रमित वस्तु (जैसे जीवाणु, कोशिका अथवा माइक्रोबियल स्टेन) का एक साथ उसी क्षेत्र अथवा उन्हीं व्यक्तियों द्वारा प्रबंधन नहीं किया जाना चाहिए।
- 5.7 मास्टर तथा कार्यरत कोशिका बैंकों / बीज हेतु संगरोधन तथा जारी प्रक्रियाओं का अनुपालन किया जाएगा, जिसमें संदूषकों की पर्याप्त व्याख्या तथा परीक्षण शामिल होगा। प्रारंभ में, आनुवंशिकी पहचान सहित एमसीबी का पूर्णतः परीक्षण किया जाएगा। नए एमसीबी हेतु भी मूल एमसीबी जैसे ही इसी प्रकार के परीक्षण किए जाएंगे, जब तक कि अन्यथा औचित्यपूर्ण हो। इसके बाद, बीज अथवा कोशिका बैंकों की वैधता मूल तथा अन्य स्थिर नियमित रूप से तर्कसंगत मानदंडों के अनुरूप जांच की जाएगी। बीज तथा कोशिका बैंकों की रिकवरी तथा स्थिरता के साक्ष्यों दस्तावेज बनाया जाएगा तथा रिकॉर्ड इस तरह से रखे जाने चाहिए जिससे रुझान मूल्यांकन हो सके।
- 5.8 प्रत्येक भंडारित कंटेनर को पर्याप्त रूप से सील करने, स्पष्ट लेबल लगाया जाना चाहिए तथा उपयुक्त तापमान पर रखा जाना चाहिए। स्टॉक की मांग सूची रखी जानी चाहिए। भंडारण के तापमान की नियमित रूप से जांच की जानी चाहिए तथा जहां अनिवार्य हो, तरल नाइट्रोजन स्तर की निगरानी की जानी चाहिए। निर्धारित सीमा से किसी भी विचलन तथा अन्य की गई उचित तथा निवारक कार्रवाई का रिकॉर्ड रखा जाएगा। जितना यथासंभव तथा शीघ्रता से तापमान विचलन का पता लगाया जाएगा। उदाहरण के लिए तापमान तथा नाइट्रोजन के स्तर हेतु अलार्म प्रणाली के प्रयोग द्वारा।
- 5.9 बीज तथा कोशिका बैंकों का भंडारण तथा प्रयोग इस प्रकार से किया जाना चाहिए ताकि संदूषण तथा बदलाव के जोखिम को कम किया जा सके (उदाहरण के लिए: उचित अल्ट्रा-न्यून तापमान फ्रीजर अथवा तरल नाइट्रोजन भंडारण कंटेनर में)। प्रति-संदूषण को रोकने हेतु विभिन्न बीजों अथवा / और कोशिकाओं के भंडारण हेतु नियंत्रण उपाय किए जाने चाहिए तथा उपकरणों का अलग-अलग प्रयोग किया जाना चाहिए।
- 5.10 एमएसएल, एमसीबी तथा विशेष रूप से डब्ल्यूएसएल तथा डब्ल्यूसीबी को प्राकृतिक आपदा, उपकरणों की दुर्घटना अथवा मानवीय मूल्य के कारण पूर्ण हानि के जोखिम को कम करने के लिए इनका दो अलग स्थानों पर भंडारण किया जाना चाहिए। एक आकस्मिक योजना बनाई जानी चाहिए।

5.11 कोशिका तथा बीज बैंक की भंडारण तथा प्रबंधन स्थिति परिभाषित की जाए। इसे नियंत्रित किया जाना चाहिए तथा यह प्राधिकृत कर्मचारियों तक सीमित होनी चाहिए तथा उचित रिकॉर्ड रखे जाने चाहिए। स्थान, पहचान तथा व्यक्तिगत कंटेनर की सूची का रिकॉर्ड भी रखा जाना चाहिए। एक बार कंटेनर को बीज / कोशिका बैंक प्रबंधन प्रणाली से हटाए जाने पर इसे वापिस भंडारण में नहीं भेजा जाना चाहिए।

6. परिसर तथा उपकरण:

6.1 सामान्यतया जीवित सूक्ष्म जीव अथवा जीवित वायरस से संबंधित प्रक्रियाओं का निर्माण नहीं करना चाहिए तथा अन्य फार्मास्यूटिकल उत्पादों की प्रक्रिया हेतु प्रयोग किए जाने वाले कंटेनरों का प्रयोग नहीं करना चाहिए। तथापि, यदि विनिर्माता जीवित सूक्ष्म जीव तथा जीवाणुओं को प्रभावी ढंग से सीमित तथा संदूषणरहित करने का प्रदर्शन करने और वैध कर सके तो बहु-उत्पाद सुविधाओं का प्रयोग औचित्यपूर्ण बनाया जा सकेगा। इस प्रकार के मामलों में, अभियान उत्पादन, कोड प्रणालियों / और / अथवा निपटान प्रणाली पर विचार किया जाना चाहिए तथा यह गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन सिद्धांतों पर आधारित होनी चाहिए।

6.2 जैविक विनिर्माण बहु-उत्पाद सुविधा में प्रत्येक अतिरिक्त उत्पाद हेतु दस्तावेजी गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन किए जाएंगे, जिसमें प्रति – संदूषण जोखिम पर आधारित दक्षता तथा विषाक्तता मूल्यांकन शामिल है। अन्य विचारार्थ कारकों में सुविधाएं उपकरण, डिजाइन तथा प्रयोग, कार्मिक तथा सामग्री प्रवाह, सूक्ष्मजीव नियंत्रण, सक्रिय पदार्थों के फिजिकोकेमिकल विशेषताएं, प्रक्रिया विशेषताएं, स्वच्छता प्रक्रिया शामिल होना चाहिए तथा उत्पाद से संबंधित क्षमताओं पर विचार किया जाना चाहिए। गुणवत्तापूर्ण जोखिम प्रबंधन प्रक्रिया के नतीजे परिसर हेतु आवश्यकताओं के निर्धारण तथा विशेष उत्पाद अथवा उत्पाद समूह हेतु उपकरणों पर आधारित होने चाहिए अथवा मामले के अनुसार इसका विस्तार भी किया जा सकता है। इसमें समर्पित विशिष्ट उत्पाद संपर्क भाग को भी शामिल किया जा सकता है।

6.3 डीएनए तकनीकों, टॉक्साइड तथा बैक्टिरियल असक्रियता सहित मृत वैक्सीन, एंटीसेरा तथा अन्य जैविक उत्पादों के निर्माण हेतु क्यूआरएम के आधार पर स्वच्छता उपायों तथा पर्याप्त रूप से संदूषण हटाने के बाद इस परिसर का प्रयोग किया जा सकता है।

6.4 स्वच्छता तथा सफाई कार्यों को इस तथ्य के आधार पर शामिल किया जाना चाहिए कि प्रक्रियाओं में मीडिया तथा अन्य विकास-प्रेरक एजेंटों का प्रबंधन शामिल है। प्रयुक्त एजेंटों के उन्मूलन सहित स्वच्छता, सफाई तथा विसंक्रमण का वैध अध्ययन किया जाना चाहिए। स्वच्छता तथा सफाई प्रक्रियाओं के दौरान पर्यावरणीय तथा कार्मिक सुरक्षा के उपाय किए जाने चाहिए। सफाई तथा स्वच्छता एजेंटों को उपकरणों को चलाने से कोई बड़ा जोखिम नहीं होना चाहिए।

6.4.1 यदि अनिवार्य हो तो संदूषक तथा संदूषण के सुधार हेतु क्लोज्ड प्रणाली के प्रयोग पर विचार किया जा सकता है। प्रसंस्करण के दौरान ओपन प्रणाली का प्रयोग किया जाता है (जैसे - प्रतिपूरकों को अतिरिक्त ग्रोथ के दौरान मीडिया, बफर तथा गैसों तथा कोशिका थेरेपी उत्पादों जैसे जीवित इकाइयों के प्रबंधन के दौरान नमूना लेने तथा एस्पेरिक बदलाव के दौरान) वहां प्रदूषण, मिलावट, क्रॉस-प्रदूषण को रोकने हेतु नियंत्रण उपाय अपनाने चाहिए। कार्मिकों, सामग्रियों तथा प्रक्रियाओं के तर्कसंगत तथा दिशाहीन प्रवाह स्थान को स्वच्छ तथा जीवाणुरहित करने की प्रक्रिया पर, जब अनिवार्य हो, तब विचार किया जाएगा। जहां जीवाणु रहित एकल प्रयोग प्रणाली तथा कनेक्टर्स का प्रयोग किया जाता है, वहां उपकरण उपयुक्तता, निष्कर्षणीय, घुलनीय तथा अखंडता की दृष्टि से योग्य होने चाहिए।

6.5 जैविक उत्पादों की परिवर्तनीयता तथा संबंधित विनिर्माण प्रक्रियाओं के कारण, उत्पादन प्रक्रिया (जैसे कि ग्रोथ मीडिया सोल्यूशन तथा बफर्स) हेतु मापी गई अथवा प्रारंभिक सामग्री को उल्लेखित मानदंडों के अनुसार जैसे बैच अथवा अभियान के निर्माण के दौरान इसे निर्धारित समय-सीमा हेतु उत्पादन क्षेत्र में छोटे स्टॉक के रूप में रखा जाता है। इस अस्थाई भंडारण के दौरान उचित भंडारण परिस्थितियों तथा नियंत्रण का प्रबंधन किया जाना चाहिए। इस सामग्री को सामान्य भंडारण में नहीं रखना चाहिए। बफर्स बनाने के प्रयोग हेतु प्रयुक्त सामग्री आदि का वजन किया जाएगा

तथा स्थानीय सुरक्षा का प्रयोग करते हुए (जैसे कि वर्गीकृत वजन करने वाला कोई बूथ) बंद क्षेत्र में घोल बनाया जाएगा तथा संदूषक क्षेत्रों के बाहर को न्यूनतम किया जा सके।

- 6.6 विनिर्माण केंद्रों में कर्मचारियों की एक ही जगह से प्रविष्टि तथा निकासी को पृथक चेंजिंग रूम अथवा प्रक्रियात्मक नियंत्रण, जहां जैविक जोखिम समूह 3 अथवा 4 द्वारा संचालन किया जाता है, के द्वारा रोका जाना चाहिए।

7. संदूषक

- 7.1 कर्मिकों सहित उत्पादन प्रक्रियाओं हेतु प्रयुक्त जीवित सूक्ष्म जीवाणु तथा जीवाणुओं के वायुजनित प्रसार को रोकना चाहिए।
- 7.2 निकासी प्रणाली में खतरनाक बहिःस्राव के प्रदूषण से बचाव हेतु पर्याप्त उपाय किए जाने चाहिए। निकासी प्रणाली को इस प्रकार से बनाया जाए ताकि इसका प्रतिकूल प्रभाव न पड़े तथा क्रॉस-संदूषक के जोखिम को कम किया जा सके। जब उत्पादन के लिए हानिकारक/संभावित हानिकारक सामग्री का प्रयोग किया जाए, तो औद्योगिक कचरे के निपटान हेतु विशिष्ट तथा वैध संदूषक प्रणाली को अपनाना चाहिए। अपशिष्ट सामग्री की जैविक हानिकारक प्रवृत्ति से संबंधित जोखिम के अनुसार बाह्य प्रदूषण के खतरे को कम करने के लिए स्थानीय विनियमों का पालन किया जाना चाहिए।
- 7.3 विनिर्माण पर्यावरण में जीवित कोशिकाओं के प्रबंधन तथा जैव सुरक्षा जोखिम समूह 3 अथवा 4 रोगजनक अवसंरचना/जब तक असक्रिय प्रक्रिया को पूरा तथा सत्यापित नहीं किया जाता, तब तक स्पोर्ट फार्मिंग अवयव संरचना हेतु समर्पित उत्पादन क्षेत्र का प्रयोग किया जाना चाहिए। बेसिलस एन्थ्रासिस क्लोस्ट्रीडियम टिटानी तथा क्लोस्ट्रीडियम बोटुलियम का प्रत्येक उत्पाद हेतु अनिवार्य रूप से प्रयोग किया जाना चाहिए।
मूल्य सूचना संसाधनों के माध्यम से इस पर अद्यतन सूचना तथा अन्य उच्च जोखिम अथवा विशेष एजेंट खोजे जाने चाहिए। स्पोर्ट फार्मिंग अवयव संरचना के कैम्पेन विनिर्माण जब किसी सुविधा में उत्पन्न होते हैं अथवा उस सुविधा केंद्र के लिए उपयुक्त होते हैं, उस समय के एक समय पर एक ही उत्पाद पर कार्य करना चाहिए।
- 7.3.1 अवयव संरचना के जैविक हानिकारक वर्गीकरण, जैविक उत्पाद के जोखिम आकलन तथा इसकी आपातकालीन मांग हेतु जैविक सुरक्षा जोखिम समूह 3 से अधिक किसी जीवाणु रहित अवयव संरचना के प्रयोग की अनुमति प्रदान की जा सकती है।
- 7.4 क्रॉस-प्रदूषण के खतरे को कम करने के लिए समर्पित उपकरणों तथा साधनों (जैसे एचवीएसी प्रणाली) हेतु समर्पित क्षेत्र में बीसीजी संबंधी उत्पादों का उत्पादन किया जाएगा।
- 7.5 वाइल्ड पोलियो वायरस से निर्मित असक्रिय पोलियोमायलिटीज टीके की गुणवत्ता नियंत्रण तथा सुरक्षित उत्पादन हेतु तथा पोलियो वायरस सुविधा संबंध जोखिम को कम करने के लिए पोलियोमेरिटिज वैक्सीन टीके हेतु विशिष्ट समावेशन की आवश्यकता है। समावेशन हेतु अनिवार्य उपाय तथा प्रक्रियाएं (जो कि पर्यावरण की सुरक्षा तथा ऑपरेटर की सुरक्षा को सुनिश्चित करने के लिए) उत्पाद गुणवत्ता को सुनिश्चित करने के विरोध में नहीं होनी चाहिए।
- 7.6 विभिन्न निर्माण क्षेत्रों के बीच कंटामिनेशन के जोखिम को कम करने के लिए वायु-प्रबंधन प्रणाली को, यदि आवश्यकता हो, तो बनाया जाए। अवयव संरचना, प्रक्रिया तथा उपकरण जोखिम से संबंधित अनिवार्य समावेशन तथा जैविक जोखिम वर्गीकरण को ध्यान में रखते हुए समर्पित वायु प्रबंधन इकाई अथवा एकल निकासी प्रणाली गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन सिद्धांतों पर आधारित होगी। जैविक जोखिम समूह 3 अवयव संरचना के मामले में हवा सुविधा केंद्र के क्षेत्र में घूमनी नहीं चाहिए तथा इसकी नियमित रूप से जांच की गई उच्च क्षमता पार्टिकुलेट वायु (एचईपीए) फिल्टरों के माध्यम से निकासी की जानी चाहिए। जैविक सुरक्षा जोखिम 4 अवयव संरचना के प्रबंधन हेतु वायु निष्कासन के लिए एचईपीए फिल्टरिंग तथा एक समर्पित गैर-पुनः परिचालित वायु-संचालन प्रणाली की आवश्यकता है।
- 7.7 जैविक एजेंटों तथा/अथवा शीघ्र कार्य क्षेत्र हेतु सामग्री के निष्कासन को सुनिश्चित करने हेतु एकीकृत करने के लिए प्राथमिक संदूषक उपकरण बनाए जाने चाहिए। इसके बाद संबंधित दिशा-निर्देशों तथा गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन सिद्धांतों के अनुपालन में उपकरणों की कार्य-प्रणाली को सुनिश्चित करने हेतु आवधिक परीक्षण किए जाएंगे।

- 7.8 जीवित जैविक एजेंटों (जैसे कि उप-केंद्र तथा उत्पादों का मिश्रण, जो वायु विलय का निर्माण कर सकते हैं), का प्रबंधन करने वाली गतिविधियों का प्रयोग इस प्रकार किया जाना चाहिए, जिससे कार्य स्थल अथवा/और बाहरी पर्यावरण में जीवित एजेंटों के निर्गमन अथवा अन्य उत्पादों के प्रदूषण को रोका जा सके। इस प्रकार की अवयव संरचना तथा जैविक हानिकारक वर्गीकरण की व्यवहार्यता पर इस प्रकार के जोखिम के प्रबंधन हेतु विचार किया जाना चाहिए। दुर्घटनावश, विशेष रूप से जीवित अवयव संरचना के मामले में इसका सुरक्षित तरीके से शीघ्र प्रबंधन किया जाना चाहिए। प्रत्येक अवयव संरचना अथवा संबंधित अवयव संरचना समूह हेतु सत्यापित प्रति-संदूषण उपाय उपलब्ध होने चाहिए। जहां पर एकल जीवाणु प्रजाति के विभिन्न स्ट्रेन अथवा इस प्रकार के विषाणु शामिल हैं, प्रति-प्रदूषणनाशक प्रक्रिया एक प्रमुख स्ट्रेन के साथ सत्यापित होगी; जब तक इस स्ट्रेन का संदूषण नाशक एजेंट के रूप में प्रयोग नहीं किया जाता।
- 7.9 उस क्षेत्र के जहां जैविक सुरक्षा जोखिम समूह 3 अथवा 4 अवयव अवसंरचना का प्रबंधन किया जाता है उस वातावरण में नकारात्मक वायुदाब होना चाहिए। इससे दरवाजे की इंटरलॉक जैसी अवयवों के संदूषण संबंधी घटनाओं को सुनिश्चित किया जा सकेगा, एयर लॉक जैसे इंटरलॉक गेट के न खुलने की स्थिति में एक ही समय पर खुलने से रोकने के लिए दरवाजों को इंटरलॉक किया जाएगा। जहां पर जरूरत होगी वहां पर अंतराल दाब अलार्म लगाए जाएंगे, यह सत्यापित होंगे तथा इनकी निगरानी की जाएगी।
- 7.10 एयर वेंट फिल्टर हाइड्रोफोबिक होंगे तथा गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन दृष्टिकोण द्वारा निर्धारित क्रियाकलाप द्वारा इनका परीक्षण किया जाएगा।
- 7.11 वायु की निकासी हेतु फिल्ट्रेशन अनिवार्य हो तो फिल्टर्स के लिए सुरक्षित परिवर्तन को सुनिश्चित किया जाएगा तथा बैग-इन-बैग आउट हाउसिंग का प्रयोग किया जाएगा। एक बार हटाए जाने पर बिल्डरों को प्रदूषण रहित क्या जाएगा तथा नष्ट किया जाएगा। एचसीपीए बेसन के अतिरिक्त जैविक सुरक्षा समूह 3 या 4 के पैथोजेनिक अवयव संरचना की प्रभावी अक्रियता को सुनिश्चित करने के लिए अन्य असक्रिय तकनीकों जैसे: ऊष्मा असक्रियता तथा भाप अपरामर्दन का प्रयोग किया जाएगा।

8. स्वच्छ कमरे

- 8.1 जैविक उत्पादों के उत्पादन सहित विशिष्ट विनिर्माण प्रक्रियाओं के समाधान हेतु विशेष रूप से टीकों के संबंध में और टीके विनिर्माण सुविधाओं में स्वच्छ कमरों की पर्यावरणीय निगरानी: जैविक विनिर्माण प्रक्रियाओं हेतु पर्यावरणीय वर्गीकरण अपेक्षाओं के निर्माण हेतु मानवीय टीके दिशा-निर्देश दस्तावेजों के निर्माण के लिए बिंदुओं पर विचार किया जाए।
- नियंत्रण कार्यनीति के भाग के रूप में पार्टिकुलेट की पर्यावरणीय नियंत्रण की डिग्री तथा उत्पादन परिसर के माइक्रोबियल संदूषण को मध्यवर्ती तथा तैयार उत्पाद के लिए अपनाया जाना चाहिए तथा उत्पाद प्रक्रिया को भी प्रारंभिक सामग्री तथा क्षमता स्तर पर तैयार उत्पाद के जोखिम हेतु अपनाई जानी चाहिए।
- 8.2 उत्पादन हेतु विशिष्ट सूक्ष्मजीवियों की उपस्थिति की पहचान की विधियों सहित पर्यावरणीय निगरानी कार्यक्रम अपनाए जाने चाहिए (जैसे रिकांबीएंट यीस्ट और टॉक्सिन अथवा पालीसेक्राइड उत्पादन विषाणु) पर्यावरणीय निगरानी कार्यक्रम में उत्पादित सूक्ष्मजीवियों की पहचान, उत्पादन सूक्ष्मजीव के बाहरी एजेंटों, विशेष रूप से जहां गुणवत्तापूर्ण जोखिम प्रबंधन सिद्धांतों के आधार पर अभियान विनिर्माण को अपनाया जाता है, को भी शामिल किया जा सकता है।

9. उत्पादन

- 9.1 चूंकि कृषि परिस्थितियां, मीडिया और अभिकर्मकों को कोशिकाओं अथवा रोगाणुओं से जुड़े जीवों की विशिष्ट रूप से एक्सिनिक स्थिति में वृद्धि को प्रोन्नत करने के लिए डिजाइन किया जाता है, अतः अवांछित जैव भार, इंडोटोक्सिन, पशु एवं मानव उत्पादित विषाणुओं और संबद्ध उपापचय की प्रक्रिया के महत्वपूर्ण पदार्थों की घटनाओं को रोकने अथवा कम करने के लिए प्रभावी कदम लागू करने को सुनिश्चित करने हेतु नियंत्रण की रणनीति पर विशेष ध्यान दिया जाएगा।

- 9.2 गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन प्रक्रिया प्रदूषण तथा क्रॉस-प्रदूषण के जोखिम के नियंत्रण हेतु अपेक्षित तकनीकी तथा संगठनात्मक उपायों के कार्यान्वयन पर आधारित होनी चाहिए, इसमें निम्न को शामिल किया जा सकता है, यद्यपि यह सीमित नहीं होगी: -
- (i) अलग-अलग क्षेत्रों में प्रक्रिया तथा फिलिंग कार्य करना;
 - (ii) सत्यापित हस्तांतरण प्रक्रियाओं, वस्त्र परिवर्तन तथा प्रभावी वाशिंग तथा उपकरणों के विसंदूषक सहित एक एयरलॉक तथा पास बॉक्स के उचित प्रकार हेतु सामग्री हस्तांतरण रखना;
 - (iii) उपचारित (एचईपीए फिल्टर) वायु का पुनःपरिचालन;
 - (iv) सभी कोशिकाओं, सूक्ष्मजीवी तथा इसी सुविधा केंद्र में किसी भी प्रभावी एजेंटों (जैसे: पैथोजेनिसीटी, पहचान करना, असक्रियता हेतु सुदृढ़ता तथा ग्राह्यता) की महत्वपूर्ण जानकारी प्राप्त करना।
 - (v) समवर्ती कार्यों की स्वीकार्यता पर विचार करते समय, उन मामलों में जहां विसंदूषण पर नियंत्रण रखने की कार्यनीति के विकास के दौरान डोनर्स की स्वास्थ्य की स्थिति और किसी विशेष रोगियों से अथवा उनके लिए उत्पादन की कुल हानि के जोखिमों जैसे: कारकों को ध्यान में रखते हुए विभिन्न प्रारंभिक सामग्रियों (उदाहरण के लिए कोशिका आधारित उत्पाद) बहु-आयामी छोटे बैचों द्वारा उत्पादन को विशिष्ट बनाया जाता है।
 - (vi) एकल प्रयोग घटकों तथा क्लोज सिस्टम के माध्यम से विसंदूषक जैसे कि एचवीएसी प्रणाली के माध्यम से) से सभी संभावित विधियों का समाधान करते हुए गैर-संबंधित क्षेत्रों अथवा उपकरणों में प्रवेश करने वाले जीवित सूक्ष्मजीवी तथा विषाणु के जोखिम का निवारण।
 - (vii) जीवित अथवा/और विषाणुजनित सूक्ष्मजीवियों के प्रबंधन करने वाले क्षेत्रों में (जैसे कि वायुजनित धूल कणों की निगरानी हेतु प्रयुक्त) विभिन्न निगरानी उपकरणों के प्रयोग से पैदा होने वाले विसंदूषक पर ध्यान देते हुए निकटवर्ती क्षेत्रों में निर्मित सूक्ष्मजीवियों हेतु विशेष रूप से पर्यावरणीय निगरानी करना।
 - (viii) अभियान आधारित उत्पादन का प्रयोग करना।
- 9.3 जहां अनिवार्य हो, प्रदूषण के जोखिम के प्रभावी नियंत्रण हेतु इनक्यूलम तैयारी क्षेत्र का इस प्रकार बनाया जाए ताकि संदूषण हेतु जैविक सुरक्षा के खतरे को प्रभावी रूप से नियंत्रित किया जा सके और प्राथमिक संदूषण के साथ स्थापित किया जाए।
- 9.4 यदि संभव हो तो, ग्रोथ मीडिया का ऊष्मा अथवा इन-लाइन माइक्रोबियलरेंटेटिव फिल्टरों के माध्यम से विषाणुरहित किया जाना चाहिए। इसके अतिरिक्त, गैसों के नियमित मिश्रण, मीडिया, एसिड, एलकाली तथा फेरमेंटर्स अथवा बायोरिएक्टर्स हेतु इन-लाइन माइक्रोबियल रेंटेटिव फिल्टरों का प्रयोग किया जाना चाहिए।
- 9.5 विभिन्न उत्पाद प्रक्रियाओं (जैसे फेरमेंटेशन) की सतत निगरानी के आंकड़े बैच रिकॉर्ड का भाग होना चाहिए। जहां पर सतत कल्चर का प्रयोग किया जाता है, वहां पर इन विशेषताओं जैसे तापमान, पीएच, पीओ₂, सीओ₂ तथा रेटऑफ फीड अथवा कार्बन स्रोत पर विशेष ध्यान दिया जाना चाहिए।
- 9.6 उन मामलों में जहां विषाणु असक्रियता अथवा निष्कासन प्रक्रियाएं की जाती हैं, गैर-उपचारित उत्पादों से उपचारित उत्पादों के पुनःसंदूषण के जोखिम से बचने के लिए (सुविधाओं के विस्तार, अप्रत्यक्ष प्रवाह, तथा उपकरण) जैसे उपाय किए जाने चाहिए।
- 9.7 शुद्धीकरण उद्देश्यों सहित विभिन्न प्रकार के उपकरण तथा घटक (जैसे रेसिन्स, मैट्रीसिस तथा कैसेट्स) का प्रयोग किया जाता है। कैंपेन विनिर्माण तथा बहु-उत्पाद सुविधाओं के रूप में प्रयोग किए जाने वाले इन उपकरणों तथा संबद्ध घटकों से संबंधित कार्यनीतियों के नियंत्रण हेतु गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन सिद्धांत अपनाए जाने चाहिए। एक उत्पाद के प्रसंस्करण के विभिन्न स्तरों के घटकों के पुनः प्रयोग को रोकना चाहिए, यदि ऐसा हो तो वह सत्यापित होना चाहिए। स्वीकृति मानदंड, परिचालन शर्तें, पुनः सृजन विधियां, जीवन अवधि तथा स्वच्छता तथा कीटाणुरहित विधियां, स्वच्छता प्रक्रियाओं तथा घटकों के पुनः प्रयोग को परिभाषित तथा सत्यापित किया जाना चाहिए। विभिन्न उत्पादों के घटकों के पुनः प्रयोग स्वीकार्य नहीं हैं।

- 9.8 जब प्रतिकूल दानकर्ता (मानव अथवा पशु) से संबंधित स्वास्थ्य नीति प्रापण अथवा प्रसंस्करण के बाद उपलब्ध है और यह सूचना उत्पाद की गुणवत्ता से संबंधित है, तब यदि लागू हो तो, उत्पाद की वापसी सहित उचित उपाय किए जाएंगे।
- 9.9 जीवित ऊतकों तथा कोशिकाओं के जैविक भार को कम करने के लिए स्वतः माइक्रोबियल संदूषण को रोकने के लिए उत्पादन प्रारंभिक चरण के दौरान एंटीबायोटिक का प्रयोग किया जा सकता है। इस मामले में एंटीबायोटिक का प्रयोग न्यायसंगत होना चाहिए। मार्केटिंग प्राधिकरण में निर्दिष्ट स्तर पर विनिर्माण प्रक्रिया के दौरान इनकी सफाई की जानी चाहिए। स्वीकार्य अवशिष्ट स्तर को परिभाषित तथा सत्यापित किया जाना चाहिए। प्रक्रिया के किसी भी स्तर पर पेनीसिलीन तथा अन्य बीटा लेक्टम एंटीबायोटिक का प्रयोग नहीं किया जाना चाहिए।
- 9.10 उपकरणों तथा सामग्रियों के असफल जैसे एयरवेंट फिल्टर के काम न करने पर, होने पर किसी प्रक्रिया को अपनाना चाहिए, जिसमें उत्पाद प्रभावी समीक्षा शामिल होगी। यदि बैच रिलीज के बाद इस प्रकार की खराबी का पता चलता है, लाइसेंसिंग प्राधिकरण द्वारा इसे अधिसूचित किया जाएगा तथा बैच की वापसी पर विचार किया जाएगा।

10. अभियान उत्पादन

- 10.1 अभियान विनिर्माण हेतु सुविधा अथवा फिलिंग लाइन के प्रयोग का निर्णय दस्तावेजी तरीके से न्यायोचित होना चाहिए तथा अगले उत्पादन के संप्रदूषण के जोखिम तथा प्रदूषण अपेक्षाओं का ध्यान रखते हुए प्रत्येक उत्पाद (अथवा स्ट्रेन) हेतु व्यवस्थापित जोखिम दृष्टिकोण पर आधारित होना चाहिए। कैम्पेन परिवर्तन प्रक्रियाएं, जिसमें अवशिष्टों के निर्धारण हेतु संवदेनशील तकनीकें अपनाई जाती हैं, सत्यापित होनी चाहिए तथा यदि लागू हो तो, विगत अभियान से उत्पाद अवशिष्ट के टॉक्सीकोलॉजी आधार पर पूर्ण स्वच्छता स्वीकार्यता मानदंडों को वर्णित किया जाना चाहिए। प्रदूषण के अग्रनयन तथा निर्माण के निर्माण हेतु उचित वैध अंतरालों पर उत्पादन को निरंतर रखने तथा इसी अंतराल पर उत्पाद के सफल बैचों के कैम्पेन उत्पादन हेतु स्थापित उपकरणों की सफाई की जानी चाहिए (जैसे – उत्पाद अपकर्षण अथवा सूक्ष्मजीवी का आपत्तिजनक स्तर)।
- 10.2 विशिष्ट उत्पादों (जैसे पर्ट्यूसिस अथवा डिप्थीरिया टीके) के अनुप्रवाह परिचालन हेतु अभियान उत्पादन को यदि औचित्य पूर्ण है तो, स्वीकारा जा सकता है। अंतिम ऑप्रेशन हेतु समर्थित सुविधाओं अथवा इसी सुविधा में अभियान का प्रयोग इसी सुविधा में, अन्य उत्पादों की विशेषताओं (अन्य गैर-जैविक उत्पादों), प्रयुक्त फिलिंग तकनीकी (जैसे एकल प्रयोग अप्रयुक्त प्रणाली) हेतु जैविक उत्पादों की विशिष्ट विशेषताओं का प्रयोग किया जाएगा। बहु-उत्पाद सुविधाओं में लेबलिंग तथा पैकेजिंग ऑप्रेशन किए जा सकते हैं।
- 10.3 अभियान परिवर्तन में उपकरणों तथा विनिर्माण क्षेत्र का सघन विसंदूषण/स्टरलाइजेन (यदि अनिवार्य हो तो) तथा स्वच्छता अनिवार्य है। उत्पादन के दौरान, सुविधा केंद्रों द्वारा, प्रयुक्त सभी उपकरणों तथा सामग्रियों को संदूषण / स्टरलाइजेशन (यदि अनिवार्य हो) किया जाना चाहिए। निम्न सिफारिशों पर विचार किए जाना चाहिए:
- विनिर्माण क्षेत्र से अपशिष्ट सामग्री को हटाना तथा इसे सुरक्षित तरीके से जैविक अपशिष्ट प्रबंधन प्रणाली में भेजना;
 - सामग्री को सत्यापित प्रक्रिया के माध्यम से भेजा जाना चाहिए;
 - गुणवत्ता इकाई, अगले उत्पाद को जारी करने से पहले अभियान परिवर्तन आंकड़े (निगरानी परिणामों सहित) की समीक्षा करेगी तथा निरीक्षण द्वारा क्षेत्र की स्वच्छता को सुनिश्चित करेगी।
- 10.4 जब जरूरत हो, तैयार उत्पाद हेतु वर्णित अभियान उत्पादन कार्यनीति के साथ इसी सुविधा केंद्र में उत्पाद हेतु कोरसपोडिंग डायल्यूट का प्रयोग किया जा सकता है।
- 10.5 जब अभियान आधारित विनिर्माण पर विचार किया जाए, तब उत्पादन अभियान हेतु अपनाई जाने वाली सत्यापित प्रक्रियाओं तथा गुणवत्ता जोखिम प्रबंधन के आधार पर (यदि अपेक्षित हो तो) सुविधा अभिन्यास तथा परिसर तथा उपकरण की प्रभावी स्वच्छता तथा विसंदूषणरहित / जीवाणुरहित करने की अनुमति दी जानी चाहिए। इसके अतिरिक्त, धुम्रीकरण की संभावित आवश्यकता हेतु सुविधा अभिन्यास के निर्माण के स्तर पर विचार-विमर्श किया जाना चाहिए।

11. लेबलिंग

- 11.1 आंतरिक लेबल (जिसे कंटेनर लेबल भी कहा जाता है) तथा बाह्य लेबल (पैकेजिंग) पर प्रदत्त सूचना सुपाठ्य तथा सुस्पष्ट होनी चाहिए तथा विषयवस्तु लाइसेंसिंग प्राधिकरण द्वारा अनुमोदित होनी चाहिए।
- 11.2 आंतरिक लेबल पर न्यूनतम प्रमुख सूचना मुद्रित होनी चाहिए तथा उत्पाद पर्ची पर (जैसे कार्टन) बाह्य लेबल पर अतिरिक्त सूचना प्रदान की जानी चाहिए।
- 11.3 यदि लागू हो तो, न्यून तथा अधिक-न्यून भंडारण तापमान के स्तरों की उपयुक्ता सत्यापित की जानी चाहिए। उत्पाद की उपयोगिता बने रहने तक विभिन्न भंडारण शर्तों के तहत, यह लेबल कंटेनर के साथ उचित तरीके से लगे रहेंगे। लेबल तथा चिपकाने वाले पदार्थ का उत्पाद की गुणवत्ता, लिचिंग, प्रवासन अथवा अन्य किसी प्रकार से प्रतिकूल प्रभाव नहीं पड़ना चाहिए।

12. वैधता

- 12.1 जैविक प्रक्रियाएं, जीवित सामग्रियों का प्रबंधन तथा अभियान आधारित उत्पाद प्रयोग, यदि लागू हो तो, जैविक उत्पाद विनिर्माण की मुख्य तत्व है, जिनके लिए प्रक्रिया तथा स्वच्छता की वैधता अनिवार्य होती है। जीव विज्ञान में प्रक्रियाओं, क्रियाशील सामग्रियों का रख-रखाव और अभियान आधारित उत्पादनों का प्रयोग, यदि लागू हो, तो निर्माण करने वाले, जीव विज्ञानीय उत्पादों के मुख्य पहलू हैं, जो प्रक्रिया और स्वच्छता वैधता के लिए अपेक्षित हैं। इन प्रक्रियाओं की वैधता जीव-विज्ञानी उत्पादों की विशिष्ट भिन्नता, हानिकारक और विषैली सामग्रियों का संभावित उपयोग और असंक्रमण प्रक्रियाओं की आवश्यकता, निरंतर उत्पादों में एक महत्वपूर्ण भूमिका निभाती है तथा यह भी सिद्ध करती है कि संवेदनशील प्रक्रिया मानदंडों और उत्पाद के तरीकों को नियंत्रित करती है।
- 12.2 क्षेत्र को निर्धारित करने तथा वैधता के विस्तार हेतु एक गुणवत्ता पूर्ण जोखिम प्रबंधन दृष्टिकोण अपनाया जाएगा।
- 12.3 सभी संवेदनशील जैविकीय प्रक्रियाएं (टीकाकरण, गुणन, विपणन, कोशिका विघटन, निष्क्रियता, शुद्धिकरण, विषाक्त निवारण, विषाक्त निष्कासन तथा हानिकारक भोज्य पदार्थ, फिल्टरेशन, फार्मूलेशन तथा कीटाणुनाशक फिलिंग) यदि लागू हो, तो वैध माने जाएंगे। वैध किए जाने वाले उत्पादन नियंत्रण मानदंडों में विशेष परिवर्धन क्रमों, मिक्सिंग की गति, समय एवं तापमान नियंत्रण, प्रकाश को सीमित करना तथा संदूषकों को शामिल किया जा सकता है।
- 12.4 प्रारंभिक प्रक्रिया के बाद वैधता अध्ययन को अंतिम रूप दिया जाएगा तथा नियमित उत्पादन आरंभ किया गया है, किसी अप्रत्याशित भिन्नता की जांच करने तथा समरूपता के आश्वासन उद्देश्य के लिए निगरानी हेतु विशेष प्रक्रियाएं अपनाई जाएंगी। विभिन्न कारकों जैसे निहित भिन्नता, गुणवत्ता योगदान में जटिलता तथा जैविक उत्पादों की विजातीय गुणवत्ता आदि पर विचार करते हुए निगरानी कार्यनीति को परिभाषित किया जाएगा। प्रक्रिया से अनियोजित तरीके से निकासी की जांच हेतु नियंत्रण में रखने के लिए प्रक्रिया प्रणाली को अपनाया जाएगा। प्रक्रिया के कार्य-निष्पादन हेतु सूचना तथा आंकड़ों के चयन तथा मूल्यांकन द्वारा अवांछनीय प्रक्रिया विभिन्नता की जांच की तथा निवारण, अनुमान अथवा उचित समस्याओं हेतु कार्यवाही की जाएगी ताकि प्रक्रियाओं को नियंत्रण के तहत रखा जा सके।
- 12.5 जैविक पदार्थों, ग्रोथ मीडिया, प्रक्रिया रीजेंट स्वच्छता एजेंट, निष्क्रिय एजेंट तथा इसी प्रकार की वस्तुओं को हटाने हेतु स्वच्छता प्रक्रियाओं की प्रभावकारिता को सुनिश्चित करने हेतु स्वच्छता वैधता अपनाई जाएगी। जब अभियान आधारित उत्पादन को आरंभ के दौरान स्वच्छता वैधता पर गंभीरता से विचार किया जाएगा।
- 12.6 आनुवंशिक संशोधन सहित जैविक सुरक्षा जोखिम समूह 2 और इससे अधिक संभावित जोखिम वाले सूक्ष्म जीवाणुओं के उन्मूलन अथवा निष्क्रियता हेतु विशेष प्रक्रियाएं अपनाई जाएंगी।
- 12.7 नियंत्रण प्रणाली के परिवर्तन के भाग के रूप में प्रक्रिया परिवर्तन द्वारा प्रक्रिया पुनः वैधता को प्रयोग किया जाएगा। इसके अतिरिक्त, प्रक्रियाओं, उत्पादों तथा विधियों की भिन्नता के कारण जोखिम की संभावना को देखते हुए नियमित अंतराल पर पुनः नियोजित आधार पर प्रक्रिया पुनः वैधीकरण प्रक्रिया अपनाई जा सकती है। विशिष्ट

समय-सीमा के दौरान, जैसे: एक वर्ष में होने वाले अपसरण तथा प्रवृत्तियों के सभी परिवर्तनों की विस्तृत समीक्षा हेतु, पुनः वैधीकरण की प्रक्रियाओं की अनिवार्यता हेतु एक नियमित उत्पाद गुणवत्ता समीक्षा (पीक्यूआर) को प्रदर्शित किया जा सकता है।

13. गुणवत्ता नियंत्रण

- 13.1 जैविक सामग्री तथा उत्पादों हेतु नमूनों की गुणवत्ता नियंत्रण तथा परीक्षण प्रक्रियाओं के भाग के रूप में यह सुनिश्चित करने के लिए किए गए परीक्षण प्रतिनिधिक हैं, नमूनीकरण (जैसे प्रदूषण से बचाव, जैविक प्रदूषण को सुनिश्चित करने अपना/और गोल्ड चेन अपेक्षाओं) की प्रवृत्ति पर विशेष ध्यान दिया जाना चाहिए।
- 13.2 विश्लेषणात्मक परीक्षण तथा पहचान हेतु संदर्भ नमूने अथवा अवरोधन नमूनों की दो श्रेणियों में से बाद में प्रयोग हेतु नमूने लिए जाएंगे। तैयार उत्पादों हेतु संदर्भ तथा अवरोधन नमूनों को पूर्णतया पैकेज्ड इकाइयों के रूप में प्रस्तुत किया जाएगा। इन परिस्थितियों में संदर्भ तथा अवरोधक नमूनों को अंतर परिवर्तनीय माना जाएगा।
 - 13.2.1 तैयार उत्पाद की अवसान विधि से कम से कम एक वर्षपूर्व अनुशंसित भंडारण स्थितियों के तहत जैविक प्रारंभिक सामग्री के संदर्भ नमूने सुरक्षित रखे जाएंगे। अन्य प्रारंभिक सामग्री (सालवेंट्स, गैस तथा पानी को छोड़कर) जैसे इंटरमीडिएट, जिसके लिए अंतिम उत्पाद में विशेष पैरामीटर नहीं अपनाए जा सकते, ऐसे उत्पादों के लिए यदि भंडारण अवधि का स्थिरीकरण संभव हो तो, इनको विमुक्त करने के दो वर्ष बाद तक इन नमूनों को सुरक्षित रखा जा सकता है। विभिन्न प्रारंभिक सामग्री जैसे ग्रोथ मीडिया के घटकों को सुरक्षित रखा जाना अनिवार्य नहीं है।
 - 13.2.2 तैयार उत्पादों के अवरोधन नमूनों को अवसान की तिथि से कम से कम एक वर्ष के बाद तक अनुशंसित भंडारण स्थितियों पर उनकी अंतिम पैकेजिंग हेतु भंडारित किया जाएगा।
- 13.3 कोशिका – आधारित उत्पादों हेतु जीवाणु तथा फंगल प्रदूषण न होने के साक्ष्य प्रदान कराने हेतु अन्य अवरोधक पदार्थों तथा रोग प्रतिकात्मक से मुक्त कोशिका बैंक अथवा कोशिका कल्चर के सूक्ष्म जीवाणु परीक्षण (जैसे जीवाणुविहीन परीक्षण, अथवा शुद्ध जांच) किए जाएंगे। ताकि जहां अनिवार्य हो, वहां संभावित जीवाणुओं की जांच की जा सके। जहां पर प्रति जीवाणु का प्रयोग किया जाता है, परीक्षण के समय पर फिल्टरेशन द्वारा उसे हटाया जाएगा।
- 13.4 संदर्भ मानकों की जांच की योग्यता उचित प्रयोग तथा भंडारण की सुनिश्चित, उल्लेखित तथा रिकॉर्ड किया जाएगा। संदर्भ मानकों की स्थिरता की जांच की जाएगी तथा उसका कार्य निष्पादन किया जाएगा। जैविक संदर्भ मानकों की तैयारी, लक्ष्य विवरण की स्थापना हेतु राष्ट्रीय अथवा डब्ल्यूएचओ की सिफारिशों का अनुपालन किया जाएगा।
- 13.5 वास्तविकता/वास्तविक स्थिरता सहित सभी स्थिर अध्यापन, तीव्र स्थिरता तथा तनाव परीक्षण किए जाएंगे। स्थिरता निगरानी कार्य क्रम की परीक्षा परिणामों के वृत्ति विश्लेषण द्वारा किसी भी प्रक्रिया अथवा जांच अपसरण की शीघ्र पहचान को सुनिश्चित किया जाएगा तथा यह सूचना जैविक उत्पादों के पीक्यूआर का भाग होगी।
- 13.6 उन उत्पादों हेतु जहां निरंतर स्थिरता निगरानी हेतु जानवरों पर परीक्षण की आवश्यकता है तथा वहां उचित विकल्प अथवा वैध तकनीक अवश्य नहीं है। इसके परीक्षण की आवृत्ति को जोखिम आधारित दृष्टिकोण के आधार पर निरंतर रखा जा सकता है। यदि यह स्थिरता प्रोटोकॉल में वैज्ञानिक रूप से उचित है तो ब्रेकरिंग अथवा मैट्रिक्स डिजाइनों को लागू किया जा सकता है।
- 13.7 जैविक उत्पादों के प्रक्रियाधीन नियंत्रण और गुणवत्ता नियंत्रण में प्रयुक्त सभी विश्लेषणात्मक उत्पादों का सही ढंग से लक्षण-वर्णन, वैधता और संतोषजनक स्तर तक प्रलेखित किया जाएगा ताकि विश्वसनीय परिणाम प्राप्त किए जा सकें। इन मान्यकरण के मूलभूत मानकों में रैखिकता, सटीकता, शुद्धता, चयनात्मकता/विशिष्टता, संवेदनशीलता और पुनः उत्पादकता शामिल हैं।
- 13.8 संगत फार्माकोपियल मोनोग्राफ में विनिर्दिष्ट परीक्षण पद्धतियों के लिए प्रयोगशाला परीक्षण उपकरणों तथा कार्मिकों की अर्हता का निष्पादन किया जाएगा। इसके अलावा, पशु परीक्षणों के मामले में दोबारा किए गए शुद्धता जांच और तुलनात्मक शुद्धता की जांच भी दर्शाई जाएगी। पूर्व-प्रभावी और परीक्षण डाटा की समीक्षा करने के द्वारा भी पुनः परीक्षण क्षमता और पुनः उत्पादन क्षमता का प्रदर्शन किया जाएगा।

परखकारकों को मान्यता प्रदान करने के लिए आम तौर पर प्रयुक्त सामान्य मानदंडों के अतिरिक्त परखकारकों और प्रयुक्त अभिकर्मकों की जैविक प्रकृति के आधार पर जैव परखकारकों के मान्याकरण के दौरान अतिरिक्त मापकों (उदाहरणार्थ संदर्भों, संवेदनशील अभिकर्मकों और/या कोशिका रेखा) पर विचार किया जाएगा।

14. दस्तावेजीकरण (बैच प्रक्रिया रिकॉर्ड)

- 14.1 सामान्यतया, नियमित उत्पादन बैचों की प्रक्रिया रिकॉर्ड प्रत्येक जैविक उत्पाद की विनिर्माण गतिविधियों हेतु पूर्ण अकाउंट प्रदान किया जाएगा, जो कि दर्शाएगा कि अनुमोदित प्रक्रियाओं के अनुपालन में इसका उत्पादन, परीक्षण किया गया है तथा इसे कंटेनरों में भरा गया है।
 - 14.1.1 टीकाकरण के मामले में, प्रत्येक बैच हेतु अधिक विमुक्ति के उद्देश्य से लाइसेंसिंग प्राधिकरण द्वारा एक बैच प्रोसेसिंग रिकॉर्ड या एक संक्षेप प्रोटोकॉल को तैयार किया जाएगा। यह सूचना नियमित प्राधिकरण द्वारा टीका वैक्सीन की स्वतंत्र विमुक्ति हेतु सारांश प्रोटोकॉल में शामिल है। सारांश प्रोटोकॉल तथा सभी संबद्ध रिकॉर्ड लाइसेंसिंग प्राधिकरण द्वारा अनुमोदित विधि के अनुसार होंगे।
- 14.2 विनिर्माण के बैच रिकॉर्डों को जैवीय उत्पाद के बैच की समाप्ति की तारीख से कम से कम एक वर्ष के लिए रखा जाएगा और इन्हें लाइसेंसिंग प्राधिकरण द्वारा निरीक्षण के लिए पुनः प्राप्त किया जा सकेगा। यह पाया गया है कि लंबी अवधि के लिए रखे गए दस्तावेज प्रतिरक्षण के बाद कुप्रभाव (एईएफआई) और अन्य जांचों के संबंध में उपयोगी सूचना प्रदान कर सकते हैं।
- 14.3 प्रारंभिक सामग्री के लिए स्रोत, उद्गम, आपूर्ति श्रृंखला, विनिर्माण की पद्धति और लागू नियंत्रण पर अतिरिक्त दस्तावेज तैयार करने की आवश्यकता हो सकती है ताकि सूक्ष्म जैवीय गुणवत्ता, यदि लागू हो, सहित नियंत्रण के उपयुक्त स्तर को सुनिश्चित किया जा सके।
- 14.4 उत्पादों की कुछ किस्मों में बैच के गठन में प्रयुक्त सामग्री की विशिष्ट परिभाषा की आवश्यकता होती है विशेषकर एटीएमपी के संदर्भ में सोमेटिक सेल्स। ऑटोलोग्स और डोनर युग्मित परिस्थितियों के लिए विनिर्मित उत्पाद को एक बैच के रूप में देखा जाएगा।

15. जानवरों का प्रयोग

- 15.1 जैवीय उत्पादों के विनिर्माण या गुणवत्ता नियंत्रण के लिए विभिन्न प्रकार के जानवरों का प्रयोग किया जाता है। जब विनिर्माण स्थल पर पशुओं से संबंधित सुविधाएं उपलब्ध हों तो विशेष सोच विचार की आवश्यकता होती है।
- 15.2 जब तक अन्यथा न्यायोचित न हो उत्पादन क्षेत्र में जीवित जानवरों को नहीं रखना चाहिए। यदि लागू हो तो उत्पादन क्षेत्र में भ्रूणयुक्त अंडे रखे जा सकते हैं। यदि जानवरों से ऊतकों या अंगों को निकालने की आवश्यकता हो तो उत्पादन क्षेत्र के संदूषण से बचने के लिए विशेष सावधानी (उदाहरण के लिए उपयुक्त असंक्रमण पद्धतियां अपनाना) बरतने की आवश्यकता है।
- 15.3 वे क्षेत्र जहां जानवरों या सूक्ष्म जीवों का प्रयोग करते हुए परीक्षण किए जा रहे हैं उन्हें उत्पादों के विनिर्माण के लिए प्रयुक्त परिसरों से अच्छी तरह से अलग रखना चाहिए और इन क्षेत्रों के लिए पूर्ण रूप से पृथक वेंटिलेशन सिस्टम या पृथक स्टाफ होना चाहिए। परीक्षण से पहले और परीक्षण के दौरान जानवरों की विभिन्न प्रजातियों के पृथकीकरण पर विचार किया जाना चाहिए क्योंकि परीक्षण की आवश्यकताओं के रूप में यह जानवरों की पर्यनुकूलन प्रक्रिया के लिए आवश्यक है।
- 15.4 टीएसई विनियमों के अनुपालन की मॉनिटरिंग करने के अतिरिक्त अन्य आनुषंगिक एजेंट (उन एजेंटों सहित जो पशुजन्य रोग और स्रोत पशुओं में रोग के कारण बन सकते हैं), जो चिंता का विषय है, पर भी निगरानी रखी जानी चाहिए और ऐसे कार्यक्रमों को स्थापित किए जाने संबंधी विशेषज्ञ सलाह के अनुरूप इनका रिकॉर्ड रखा जाना चाहिए। स्रोत/डोनर पशुओं में होने वाली खराब स्वास्थ्य संबंधी घटनाओं की जांच सतत प्रयोग के लिए (उदाहरण के लिए विनिर्माण में प्रारंभिक सामग्री के स्रोतों के रूप में, गुणवत्ता नियंत्रण और सुरक्षा परीक्षण के लिए) इनकी उपयुक्तता, और संपर्क में आए पशुओं की उपयुक्तता के संबंध में की जानी चाहिए। लिए गए निर्णयों को दस्तावेजबद्ध किया जाना चाहिए।

- 15.5 ऐसे जैव सक्रिय पदार्थ या अंतिम रूप से तैयार उत्पाद जिसमें जानवर से ली गई प्रारंभिक सामग्री का प्रयोग किया गया है या इसे शामिल किया गया है, की निरंतर उपयुक्तता के मूल्यांकन के लिए प्रयोग की गई निर्णय लेने की प्रक्रिया समीक्षात्मक पद्धति की होनी चाहिए। निर्णय लेने की इस प्रक्रिया में अंतिम ऋणात्मक डोनेशन निर्धारित करने के लिए उसी डोनर जानवर (जहां लागू हो) से विगत में लिए गए कलेक्शनों से ही संदर्भ नमूनों की पुनः जांच करना शामिल है। स्रोत/डोनर जानवरों के उपचार के लिए प्रयुक्त थेराप्यूटिक एजेंटों को वापस लेने की अवधि को दस्तावेजबद्ध किया जाना चाहिए और इसे उन पशुओं को निश्चित अवधि के लिए उस कार्यक्रम से हटाए जाने पर विचार करते समय ध्यान में लेना चाहिए।
- 15.6 स्रोत/डोनर जानवरों में संक्रमण को रोकने और संक्रमण पर निगरानी रखने के लिए विशेष सावधानी बरती जानी चाहिए। चुनी गई प्रजातियों के लिए किए गए उपायों में ये पहलू शामिल किए जाने चाहिए, यथा- सोर्सिंग, सुविधाएं, पशुपालन, जैव सुरक्षा पद्धतियां, परीक्षण व्यवस्थाएं, सोने और पोषण सामग्री का नियंत्रण, 100% ताजा हवा की आपूर्ति, एचवीएसी प्रणाली की उपयुक्त डिजाइन, जलापूर्ति और उपयुक्त तापमान तथा आर्द्रता की दशाएं। यह एसपीएफ जानवरों के लिए विशेष तौर पर प्रासंगिक है जहां भेषजीय मोनोग्राफ संबंधी अपेक्षाएं पूरी की जानी चाहिए। अन्य श्रेणी के जानवरों (उदाहरण के लिए स्वस्थ जानवरों के रेवड या झुण्ड) के लिए आवास और स्वास्थ्य निगरानी को भी निर्धारित किया जाना चाहिए।
- 15.7 ट्रांसजेनिक जानवरों से विनिर्मित उत्पादों के लिए, स्रोत जानवरों से ऐसे जानवरों की उत्पत्ति में ट्रेसिबिलिटी बनाए रखी जानी चाहिए।
- 15.8 जानवरों की विभिन्न प्रजातियों और लाइनों के लिए प्रमुख मानदंडों को परिभाषित किया जाना चाहिए, इन्हें निगरानी में और रिकॉर्ड में रखा जाना चाहिए। इन मानदंडों में जानवरों की आयु, लिंग, वजन और स्वास्थ्य स्थिति शामिल हैं।
- 15.9 घालमेल के जोखिम से बचने के लिए और सभी ज्ञात जोखिमों को नियंत्रित करने के लिए जानवरों, जैवीय एजेंटों और किए गए परीक्षणों को उपयुक्त तरीके से परिभाषित किया जाना चाहिए।
- 15.10 सुविधा विन्यास में स्वस्थ जानवरों, इनोक्यूलेटेड जानवरों की चौतरफा और पृथक आवाजाही को सुनिश्चित किया जाना चाहिए और वहां अपशिष्ट के विसंदूषण क्षेत्र भी सुनिश्चित किए जाने चाहिए। परस्पर संदूषण से बचने के लिए कार्मिकों और आगंतुकों की आवाजाही भी उपयुक्त तरीके से निर्धारित की जानी चाहिए।

16. शिकायतें

- 16.1 शिकायतों को सुनने और इन्हें निपटाने के लिए किए गए उपायों पर निर्णय लेने के लिए उत्तरदायी व्यक्ति के पास जैवीय उत्पादों के गुणवत्ता नियंत्रण की विशिष्टताओं में उपयुक्त प्रशिक्षण और/या अनुभव होना चाहिए।
- 16.2 बुनियादी रूप से दो तरह की शिकायतें हैं - उत्पाद की गुणवत्ता संबंधी शिकायतें और इनके प्रति प्रतिकूल अनुक्रियाएं/घटनाएं।
- 16.3 पहले प्रकार की शिकायत इन समस्याओं के कारण हो सकती हैं, जैसे कि त्रुटिपूर्ण विनिर्माण, उत्पाद में खराबी या संदूषण विशेष तौर पर जैवीय उत्पादों के संबंध में, जैवीय उत्पादों की मिलावट। इन शिकायतों को विस्तार से रिकॉर्ड किया जाना चाहिए और इनके कारणों की पूर्ण रूप से जांच की जानी चाहिए (उदाहरण के लिए उसी बैच से रखे गए संदर्भ नमूनों के साथ तुलना करके)। की जाने वाली कार्रवाई की व्याख्या करने के लिए लिखित प्रक्रियाएं भी होनी चाहिए।
- 16.4 दूसरी तरह की शिकायतों को निपटाने के लिए किसी प्रतिकूल अनुक्रिया/घटना की रिपोर्टों को अपेक्षाओं के अनुसार एक पृथक रजिस्टर में दर्ज किया जाना चाहिए। यह पता लगाने के लिए कि क्या प्रतिकूल अनुक्रिया/घटना गुणवत्ता संबंधी समस्या के कारण है और क्या ऐसी अनुक्रियाओं/घटनाओं को साहित्य में पहले ही रिपोर्ट कर दिया गया है या क्या यह नया अवलोकन है, इसकी जांच की जानी चाहिए। किसी भी मामले में शिकायत संबंधी रिकॉर्डों की नियमित रूप से समीक्षा की जानी चाहिए ताकि ऐसी किसी विशिष्ट या आवर्ती समस्या का पता लगाया जा सके जिसमें विशेष ध्यान देने और बाजार में वितरित कर दिए गए उत्पादों को वापस मंगाने की संभावना अपेक्षित हो। जैवीय उत्पादों की सुरक्षा संबंधी निगरानी उन भेषजीय सतर्कता

प्रणालियों के माध्यम से की जानी चाहिए जो जैवीय उत्पादों के साथ उपचार करने के फलस्वरूप हुई प्रतिकूल अनुक्रियाओं और प्रतिकूल घटनाओं से संबंधित विशिष्ट मुद्दों को देख रही हैं।

- 16.5 लाइसेंसिंग प्राधिकरण को ऐसी किसी भी शिकायत के बारे में अवगत रखा जाना चाहिए जिसके परिणामस्वरूप आपूर्ति को वापस लेने या प्रतिबंधित करने की आवश्यकता पड़ती हो तथा इनके रिकॉर्ड निरीक्षण के लिए उपलब्ध होने चाहिए।

17. उत्पाद की वापसी

- 17.1 उत्पादों को बाजार से वापस लेने के लिए औषधियों (जैवीय और वैक्सीन सहित) के लिए वापसी और रैपिड अलर्ट सिस्टम स्थापित किया जाना चाहिए।

भाग V

रेडियोभेषजीय उत्पादों के लिए विशिष्ट अपेक्षाएं

नोट: फार्मास्युटिकल उत्पादों के लिए उत्कृष्ट विनिर्माण परिपाटियां: मुख्य सिद्धांत, जैसा कि इस अनुसूची के भाग 1 में दिया गया है, रेडियोभेषजीय उत्पादों के निर्माण के लिए पालन किया जाएगा। इन आवश्यकताओं के अतिरिक्त, निम्नलिखित विशिष्ट आवश्यकताओं का भी पालन किया जाएगा :-

1. सिद्धांत

रेडियोभेषजीय उत्पादों को अच्छी विनिर्माण पद्धतियों (जीएमपी) के बुनियादी सिद्धांतों के अनुसार विनिर्मित किया जाना चाहिए। इसलिए इन दिशानिर्देशों में शामिल किए गए मामलों को जीएमपी की सामान्य अपेक्षाओं के अनुपूरक के रूप में लिया जाना चाहिए और इन्हें भेषजीय उत्पादों के उत्पादन और नियंत्रण से विशिष्ट तौर पर जोड़ा जाना चाहिए। अनेक रेडियोभेषजीय उत्पादों को छोटा अर्धजीवन होने के कारण इनके उत्पादन के तुरंत बाद छोड़ा जाता है और रोगियों में डाला जाता है ताकि इनका पूर्वव्यापी गुणवत्ता नियंत्रण बना रहे। उपर्युक्त के मद्देनजर जीएमपी का सख्त अनुपालन अनिवार्य है।

2. कार्मिक

- 2.1 विनिर्माण अधिष्ठापन, चाहे वह अस्पताल की रेडियो फार्मसी, केंद्रीयकृत रेडियो फार्मसी, नाभिकीय केंद्र या संस्थान, औद्योगिक विनिर्माता या पीईटी केंद्र हो, और इसके कार्मिक उस व्यक्ति के नियंत्रणाधीन होंगे जिसका रेडियो फार्मसी और विकिरण स्वस्थता में व्यावहारिक विशेषज्ञता और अनुभव के प्रदर्शित स्तर के साथ अकादमिक उपलब्धि का प्रमाणित रिकॉर्ड हो। सहायक अकादमिक और तकनीकी कार्मिकों के पास अपने कार्य के अनुरूप आवश्यक स्नातकोत्तर या तकनीकी प्रशिक्षण और अनुभव होना चाहिए।
- 2.2 रेडियोधर्मी, स्वच्छ और निर्जीवाणुक क्षेत्रों में कार्य करने के लिए आवश्यक कार्मिकों का चयन सावधानी से किया जाना चाहिए ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि उपयुक्त पद्धति संहिताओं का अनुपालन करने के लिए उन पर विश्वास किया जा सकता है और वे ऐसे किसी रोग या दशा से ग्रस्त नहीं हैं जो उत्पाद की सत्यनिष्ठा को जोखिम में डाल सके। कार्मिक की स्वास्थ्य संबंधी जांचें इनकी नियुक्ति से पहले और तत्पश्चात आवधिक रूप से करवायी जानी चाहिए। व्यक्तिगत स्वास्थ्य स्थिति में (यथा हिमेटोलोजी में) आए किसी भी परिवर्तन के कारण व्यक्ति को आगे किसी विकिरण एक्सपोजर से अस्थायी रूप से हटा देना आवश्यक होना चाहिए।
- 2.3 जब कार्य प्रगति पर हो तो केवल अपेक्षित न्यूनतम व्यक्तियों को ही स्वच्छ और निर्जीवाणुक क्षेत्रों में उपस्थित होना चाहिए। रेडियोभेषजीय उत्पादों, किटों या स्टेराइल सेट-अप्स को तैयार करने के दौरान इन क्षेत्रों में अभिगम्यता प्रतिबंधित होनी चाहिए। इन क्षेत्रों से बाहर जितना संभव हो उतनी दूर से निरीक्षण और नियंत्रण प्रक्रियाएं संचालित की जानी चाहिए।
- 2.4 कार्य दिवस के दौरान कार्मिक केवल तभी रेडियोधर्मी और गैर रेडियो धर्मी क्षेत्रों के बीच आ जा सकते हैं जब विकिरण नियंत्रण से संबंधित सुरक्षा नियमों (स्वास्थ्य भौतिकी नियंत्रण) का अनुपालन किया गया हो।

- 2.5 किसी बैच को जारी करने की मंजूरी केवल ऐसे किसी प्राधिकृत व्यक्ति या अकादमिक अर्हताओं वाले व्यक्ति द्वारा ही दी जाए जो आधिकारिक तौर पर रेडियो भेषजीय उत्पादों के विनिर्माण में उपयुक्त अनुभव वाले व्यक्ति और उपयुक्त रूप से अर्हता प्राप्त व्यक्ति के रूप में पंजीकृत हो।
- 2.6 रेडियो भेषजीय उत्पादों का सुरक्षित विनिर्माण सुनिश्चित करने के लिए, कार्मिकों को जीएमपी, रेडियोधर्मी सामग्री को सुरक्षित तरीके से संभालने और विकिरण संबंधी सुरक्षा पद्धतियों में प्रशिक्षित किया जाना चाहिए। अपने क्षेत्रों में नवीनतम परिवर्तनों के बारे में अद्यतन जानकारी से अवगत रहने के लिए उन्हें आवधिक पाठ्यक्रमों को पूरा करना और प्रशिक्षण लेना आवश्यक है।
- 2.7 प्रशिक्षण के रिकॉर्ड रखे जाने चाहिए और प्रशिक्षण कार्यक्रमों की प्रभाविता के आवधिक मूल्यांकन किए जाने चाहिए।
- 2.8 उत्पादन रख-रखाव और परीक्षण में लगे सभी कार्मिकों को रेडियोधर्मी उत्पादों को संभालने के लिए तत्संबंधी दिशानिर्देशों का अनुकरण करना चाहिए और संभावित संदूषण और/या विकिरणन एक्सपोजर के लिए इन पर निगरानी रखी जानी चाहिए।

3. परिसर और उपकरण

- 3.1 सामान्य सिद्धांत के रूप में भवनों को इनके अंदर किए जाने वाले प्रचालनों के अनुरूप अवस्थित, डिजाइन, निर्मित, अनुकूलित और अनुरक्षित किया जाना चाहिए। रेडियोधर्मी सामग्रियों को संभालने के लिए प्रयोगशालाओं को विशेष रूप से डिजाइन किया जाना चाहिए ताकि स्वच्छता और जीवाणुरहिता के अतिरिक्त विकिरण सुरक्षा के पहलुओं को ध्यान में लिया जा सके। आंतरिक सतहों (दीवारें, फर्श और छत) को चिकना, अभेद्य और दरार रहित रखा जाना चाहिए; इनसे पदार्थ भुरकर नहीं गिरना चाहिए और इनकी सफाई और विसंदूषण आसानी से हो जाना चाहिए। जहां कहीं संभव हो भवन को ड्रेन रहित रखा जाना चाहिए और जब तक आवश्यक न हो इन्हें कीटाणुहीन क्षेत्रों से हटा देना चाहिए।
- 3.2 रेडियोधर्मी कूड़ा-करकट के लिए विशिष्ट निपटान प्रणालियां अनिवार्य हैं। इन प्रणालियों का प्रभावी रूप से और सावधानी पूर्वक रख-रखाव किया जाना चाहिए ताकि कार्मिकों को सुविधा केंद्र के भीतर और बाहर द रेडियोधर्मी अपशिष्ट के दुष्प्रभाव से बचाया जा सके और संदूषण को रोका जा सके।
- 3.3 जीवाणु रहित क्षेत्रों से सिंकों को हटा देना चाहिए। अन्य स्वस्थ क्षेत्रों संस्थापित कोई भी सिंक उपयुक्त सामग्री का बना होना चाहिए और इसे नियमित रूप से कीटाणुरहित किया जाना चाहिए। निकासी प्रणाली को कूड़ा-करकट से संदूषित होने से बचाने के लिए पर्याप्त सावधानियां बरती जानी चाहिए।
- 3.4 संतोषजनक तापमान और सापेक्ष आर्द्रता बनाए रखने के लिए प्रकाश, ऊष्मा, वातायन व्यवस्था और यदि आवश्यक हो, वातानुकूलन की व्यवस्था की जानी चाहिए ताकि सुरक्षित वेशभूषा में कार्य कर रहे कार्मिकों आरामदायक वातावरण मिले। भवनों को अच्छी तरह से मरम्मत योग्य स्थिति में रखना चाहिए। भवनों की दशा की समीक्षा नियमित रूप से की जानी चाहिए और जब और जहां भी आवश्यक हो मरम्मत कराई जानी चाहिए। यह सुनिश्चित करने के लिए विशेष सावधानी बरती जानी चाहिए कि भवन की मरम्मत और रख-रखाव संबंधी प्रचालनों से उत्पादों को कोई जोखिम न हो। परिसरों में कार्य के दक्ष प्रवाह और प्रभावी संचार और पर्यवेक्षण को सुनिश्चित करने के लिए क्रियान्वित किए जाने वाले प्रचालनों के लिए पर्याप्त जगह प्रदान की जानी चाहिए। सभी भवन और कमरे स्वच्छ, साफ और रेडियोधर्मी संदूषण से मुक्त होने चाहिए।
- 3.5 रेडियोभेषजीय उत्पादन सुविधा केंद्रों की वातायन व्यवस्था इस प्रकार की होनी चाहिए कि उत्पादों को संदूषण से और काम में लगे कार्मिकों को रेडियोधर्मिता के दुष्प्रभाव से बचाया जा सके। उपयुक्त पृथक्करण/आवरण पद्धतियों के माध्यम से उपयुक्त दबाव और वायु प्रवाह पैटर्न बनाए रखे जाने चाहिए। रेडियोधर्मी और गैर रेडियोधर्मी क्षेत्रों के लिए एअर हैंडलिंग प्रणालियां अलार्मयुक्त होनी चाहिए ताकि प्रयोगशाला में कार्यरत कार्मिकों को इन प्रणालियों में कोई खराबी आने पर चेताया जा सके।
- 3.6 मानव रक्त या प्लाज्मा से व्युत्पन्न किसी रेडियोभेषजीय उत्पाद के विनिर्माण के लिए समर्पित सुविधाओं और उपकरण का प्रयोग किया जाना चाहिए। रेडियोभेषजीय उत्पादों के उत्पादन क्षेत्रों में प्रयुक्त ऑटोक्लेव को लीड शील्ड के पीछे रखा जाए ताकि विकिरण से प्रचालकों को होने वाले दुष्प्रभाव को न्यूनतम किया जा सके। इन

ऑटो क्लेवो को प्रयोग के तुरंत बाद संदूषण की दृष्टि से जांचा जाना चाहिए ताकि अगले ऑटो क्लेव चक्रों में उत्पादों की रेडियोधर्मिता द्वारा परस्पर संदूषण की संभावना को न्यूनतम किया जा सके।

3.7 विनिर्माण के किसी भी चरण में, रेडियोभेषजीय पदार्थों के सभी कंटेनरों को सुरक्षित रूप से लगाए गए लेबलों द्वारा चिह्नित किया जाना चाहिए। निम्नलिखित में से कुछ या सभी उपायों को अपनाकर परस्पर संदूषण को रोका जा सकेगा:

- (i) प्रसंस्करण और फिलिंग का कार्य पृथक् किए गए क्षेत्रों में किया जाना चाहिए;
- (ii) एक ही समय पर विभिन्न उत्पादों के विनिर्माण से बचना चाहिए, बशर्ते कि इन्हें प्रभावी ढंग से अलग-अलग किया गया हो;
- (iii) एअर लॉक, एअर एक्सट्रक्शन, वेशभूषा बदलकर और सावधानीपूर्वक धोकर और उपस्कर के विसंदूषण के माध्यम से कंटेनिंग सामग्री का अंतरण;
- (iv) अउपचारित वायु के पुनः संचरण, या दुर्घटनावश एक्सट्रैक्टेड वायु की रिएंट्री के कारण हुए संदूषण के जोखिमों से बचना;
- (v) विनिर्माण की "बंद प्रणालियों" का प्रयोग;
- (vi) एरोसोल बनने से रोकने के लिए सावधानी बरतना;
- (vii) कीटाणु रहित कंटेनरों का प्रयोग करना।

3.8 जीवाणु रहित उत्पादों के प्रसंस्करण के लिए सकारात्मक दबाव क्षेत्रों का प्रयोग किया जाना चाहिए। सामान्यतः किसी भी रेडियोधर्मिता को ऋणात्मक दबावों के अंतर्गत विशिष्ट तौर पर कीटाणुरहित उत्पादों को संसाधित करने के लिए धनात्मक दबाव क्षेत्रों का उपयोग किया जाएगा। सामान्य रूप से कोई भी रेडियोधर्मिता ऋणात्मक दबावों के तहत अनुरक्षित विशेष रूप से डिजाइन किए गए क्षेत्रों के भीतर संभाली जानी चाहिए। कीटाणुरहित रेडियोधर्मी उत्पादों का उत्पादन धनात्मक दबाव क्षेत्र से घिरे ऋणात्मक दबाव के तहत किया जाएगा ताकि उचित वायु गुणवत्ता की आवश्यकताओं को पूरा किया जा सके।

3.9 रेडियोधर्मी और गैर-रेडियोधर्मी क्षेत्रों के लिए पृथक् वायु-हैंडलिंग इकाइयों का उपयोग किया जाना चाहिए। रेडियोधर्मिता से जुड़े संचालन से वायु उचित फिल्टर के माध्यम से समाप्त हो जाएगी जिन्हें नियमित रूप से निष्पादन के लिए चेक किया जाता है।

3.10 पाइपवर्क, वाल्व और वेंट फिल्टर उचित सफाई और संदूषण की सुविधा के लिए उचित रूप से डिजाइन किए जाने चाहिए।

4. उत्पादन

4.1 मानक प्रचालन प्रक्रियाएं (एसओपी) सभी प्रचालन प्रक्रियाओं के लिए उपलब्ध होनी चाहिए और इनकी नियमित रूप से समीक्षा की जानी चाहिए और सभी विनिर्माण संचालनों के लिए अद्यतित रहेंगी। बैच रिकॉर्ड पर सभी प्रविष्टियां ऑपरेटर द्वारा शुरू की जाएंगी और स्वतंत्र रूप से किसी अन्य ऑपरेटर या पर्यवेक्षक द्वारा इनकी जांच की जानी चाहिए।

4.2 प्रारंभिक सामग्रियों के लिए विनिर्देशों में उनके स्रोत, मूल और (जहां लागू हो) विनिर्माण की पद्धति और उपयोग के लिए इनकी उपयुक्तता सुनिश्चित करने के लिए प्रयुक्त नियंत्रणों का विवरण शामिल होगा। एक तैयार उत्पाद की रिलीज प्रारंभिक सामग्री पर परीक्षणों में प्राप्त होने वाले संतोषजनक परिणामों के सशर्त होगी।

4.3 विसंक्रमण विधियों के सत्यापन के लिए सावधानीपूर्वक विचार किया जाएगा।

4.4 रेडियोफार्मास्यूटिकल्स को तैयार करने में विभिन्न प्रकार के उपकरण का उपयोग किया जाता है। क्रोमैटोग्राफी के लिए उपकरण, सामान्य रूप से, रेडियोधर्मी के परस्पर संदूषण से बचने के लिए एक ही रेडियोन्यूक्लाइड के साथ लेबल किए गए एक या कई उत्पादों के निर्माण और शुद्धि के लिए समर्पित होंगे। स्तंभों का जीवन काल

परिभाषित किया जाएगा। किट को तैयार करने के लिए उपयोग किए जाने वाले फ्रीज-ड्राईइंग उपकरण की सफाई, निर्जलीकरण और संचालन में बड़ी सावधानी बरती जाएगी।

- 4.5 महत्वपूर्ण उपकरणों की एक सूची तैयार की जाएगी, जिसमें संतुलन, पायरोजेन ओवन, खुराक कैलिब्रेटर, विसंक्रमण फिल्टर आदि जैसे सभी उपकरण शामिल हैं, जहां पढ़ने या कार्य में एक त्रुटि संभावित रूप से उस रोगी को नुकसान पहुंचा सकती है जिसे अंतिम उत्पाद दिया जा रहा है। इन उपकरणों को नियमित अंतराल पर माना जाएगा या इनका परीक्षण किया जाएगा और दैनिक या उत्पादन शुरू होने से पहले इनकी जांच की जाएगी। इन परीक्षणों के परिणाम दैनिक उत्पादन रिकॉर्ड में शामिल किए जाएंगे।
- 4.6 रेडियोधर्मी माप के लिए विशिष्ट उपकरण के साथ ही रेडियोधर्मी संदर्भ मानकों की आवश्यकता हो सकती है। बहुत कम अर्धायु के माप के लिए, उपकरण को कैलिब्रेट करने के लिए राष्ट्रीय केंद्रीय प्रयोगशालाओं से संपर्क किया जाएगा। जहां यह संभव नहीं है, वैकल्पिक तरीकों, जैसे दस्तावेजी प्रक्रियाओं का उपयोग किया जा सकता है।
- 4.7 लेबलिंग किट के मामले में, फ्रीज ड्राईइंग को एक एसेप्टिक प्रक्रिया के रूप में क्रियान्वित किया जाएगा। यदि नाइट्रोजन जैसे एक निष्क्रिय गैस का उपयोग शीशियों को भरने के लिए किया जाता है, तो संभावित माइक्रोबियल संदूषण को हटाने के लिए इसे फिल्टर किया जाना चाहिए।
- 4.8 रेडियोफार्मास्यूटिकल्स के वितरण, पैकेजिंग और परिवहन में संगतपूर्ण राष्ट्रीय नियमों का पालन किया जाएगा।

5. सूचनांकन

- 5.1 सभी उत्पादों को लेबल द्वारा स्पष्ट रूप से पहचाना जाएगा, जो सभी भंडारण स्थितियों के तहत कंटेनर से स्थायी रूप से लगे रहना चाहिए। सामग्री का निरीक्षण होने देने के लिए कंटेनर का एक क्षेत्र खुला छोड़ा जाएगा। यदि अंतिम कंटेनर सूचनांकन के लिए उपयुक्त नहीं है, तो लेबल इसके पैकेज पर दिखाई देगा।
- 5.2 रेडियोग्राफिक्स के लेबल दवाओं और प्रसाधन सामग्री नियमों के नियम 96 में निर्दिष्ट आवश्यकताओं का पालन करेंगे।
- 5.3 कंटेनर पर लेबल निम्नलिखित को दिखाएगा:
 - (क) दवा उत्पाद और / या उत्पाद पहचान कोड का नाम;
 - (ख) रेडियोन्यूक्लाइड का नाम;
 - (ग) निर्माता या कंपनी का नाम और / या बाजार में दवा पेश करने के लिए जिम्मेदार व्यक्ति;
 - (घ) रेडियोधर्मिता प्रति इकाई खुराक:
 - (i) तरल पदार्थों के लिए, कंटेनर में कुल रेडियोधर्मिता, या प्रति मिलीमीटर पर रेडियोधर्मी सांद्रता, एक निर्दिष्ट तिथि पर, और यदि आवश्यक हो, तो घंटे, और कंटेनर में तरल की मात्रा;
 - (ii) ठोस पदार्थों के लिए, जैसे फ्रीज ड्राइड पदार्थ, एक निर्दिष्ट तिथि और यदि आवश्यक हो, तो घंटा पर कुल रेडियोधर्मिता;
 - (iii) कैप्सूल के लिए, एक निर्दिष्ट तिथि और यदि आवश्यक हो, तो घंटे पर प्रत्येक कैप्सूल की रेडियोधर्मिता और कंटेनर में कैप्सूल की संख्या;
 - (iv) जहां प्रासंगिक, रेडियोधर्मिता के लिए अंतरराष्ट्रीय प्रतीक।
- 5.4 पैकेज पर लेबल यह बताएगा:
 - (क) गुणात्मक और मात्रात्मक संरचना;
 - (ख) प्रेषण के समय रेडियोधर्मी आइसोटोप और रेडियोधर्मिता की मात्रा;

- (ग) डाले जाने का मार्ग;
- (घ) अवधि समाप्ति तिथि;
- (ङ.) विशेष भंडारण की कोई भी स्थिति;
- (च) रेडियोधर्मी पदार्थों के लिए परिवहन नियमों से संबंधित अनिवार्य जानकारी।

5.5 पैकेज में लगी पर्ची में उपयोग के लिए विशिष्ट उत्पाद जानकारी और संकेत होंगे। यह जानकारी तैयारी किट (कोल्ड किट) के लिए विशेष रूप से महत्वपूर्ण है, और इसमें निम्न शामिल होंगे:

- (क) उत्पाद का नाम और इसके उपयोग का विवरण;
- (ख) किट की सामग्री;
- (ग) रेडियो लेबलिंग सामग्री से संबंधित पहचान और गुणवत्ता की आवश्यकताएं जिनका उपयोग रेडियोफार्मास्यूटिकल तैयार करने के लिए किया जा सकता है, अर्थात्:
 - (i) तैयार रेडियोफार्मास्यूटिकल के लिए भंडारण आवश्यकताओं के विवरण के साथ, गतिविधि और मात्रा की सीमा सहित रेडियो फार्मास्यूटिकल्स तैयार करने के लिए निर्देश;
 - (ii) तैयार रेडियो फार्मास्यूटिकल्स के शेल्फ लाइफ का विवरण;
 - (iii) तैयार रेडियोफार्मास्यूटिकल के संबंध में संकेत और विपरीत संकेत (गर्भावस्था, बच्चों, दवा से हुई प्रतिक्रियाओं, आदि);
 - (iv) विकिरण सुरक्षा के पहलुओं सहित घटकों और तैयार रेडियोफार्मास्यूटिकल के संबंध में चेतावनियां और सावधानियां;
 - (v) जहां लागू हो, तैयार रेडियोफार्मास्यूटिकल की फार्माकोलॉजी और टोक्सिकोलोजी जिसमें उत्तमूलन के मार्ग और प्रभावी आधा जीवन;
 - (vi) विकिरण खुराक जो एक रोगी को तैयार रेडियोधर्मी से प्राप्त होगी;
 - (vii) उत्पाद की तैयारी और इसे लेने के दौरान उपयोगकर्ताओं और मरीजों द्वारा सावधानी बरतनी चाहिए और कंटेनर बचे हुए किसी भी भाग के निपटारे के लिए विशेष सावधानी बरतें;
 - (viii) तैयार रेडियो-फार्मास्यूटिकल और अनुशंसित खुराक के अनुशंसित उपयोग का एक विवरण;
 - (ix) तैयार रेडियोफार्मास्यूटिकल को लेने के तरीके का एक विवरण;
 - (x) यदि विशेष किट के लिए उपयुक्त है (यानी वे किटें जो अनुशंसित सीमाओं से परे परिवर्तनशीलता के अधीन हैं), रेडियोकेमिकल शुद्धता की जांच के लिए आवश्यक विधियां और विनिर्देश।

6. उत्पादन और वितरण रिकॉर्ड

- 6.1 नियमित उत्पादन बैचों के प्रसंस्करण रिकॉर्ड को रेडियोफार्मास्यूटिकल के प्रत्येक बैच के विनिर्माण इतिहास का पूरा विवरण प्रदान करना चाहिए, जिसमें दर्शाया गया हो कि इसे कंटेनरों में निर्मित, परीक्षित संवितरित किया गया है और लिखित प्रक्रियाओं के अनुसार वितरित किया गया है।
- 6.2 रेडियोधर्मी पदार्थों की प्राप्ति, भंडारण, उपयोग और निपटान के लिए अलग-अलग रिकॉर्ड विकिरण संरक्षण नियमों के अनुसार बनाए रखा जाएगा।
- 6.3 वितरण रिकॉर्ड रखा जाएगा। चूंकि रेडियोधर्मी उत्पादों की वापसी व्यावहारिक नहीं है, इसलिए ऐसे उत्पादों की वापसी की प्रक्रिया का उद्देश्य वास्तविक रिटर्न की बजाय उनके उपयोग को रोकने के लिए है।

7. गुणवत्ता आश्वासन और गुणवत्ता नियंत्रण

7.1 रेडियोफर्मास्यूटिकल्स का उपयोग लगभग सभी गुणवत्ता नियंत्रण परीक्षण (उदाहरण के लिए स्टेरिलिटी, एंडोटॉक्सिन, रेडियोन्यूक्लिडिक शुद्धता इत्यादि के लिए परीक्षण) पूरा हो जाने के बाद है। गुणवत्ता आश्वासन कार्यक्रम के कार्यान्वयन और अनुपालन के लिए आवश्यक हैं।

7.2 गुणवत्ता आश्वासन और / या गुणवत्ता नियंत्रण में निम्नलिखित प्रमुख जिम्मेदारियां होंगी:

- (क) प्रत्येक परीक्षण और विश्लेषण के लिए विस्तृत निर्देशों की तैयारी;
- (ख) घालमेल और क्रॉस-दूषित होने से बचने के लिए परीक्षण नमूने की पर्याप्त पहचान और पृथक्करण सुनिश्चित करना;
- (ग) यह सुनिश्चित करना कि पर्यावरणीय निगरानी और उपकरण और प्रक्रिया सत्यापन विनिर्माण परिस्थितियों की पर्याप्तता का मूल्यांकन करने के लिए उपयुक्त रूप से संचालित की जाती हैं;
- (घ) प्रारंभिक सामग्री और मध्यवर्ती उत्पादों की विर्मुक्ति या अस्वीकृति;
- (ङ) पैकेजिंग और लेबलिंग सामग्री की विर्मुक्ति या अस्वीकृति;
- (च) तैयार पदार्थ के प्रत्येक बैच की विर्मुक्ति या अस्वीकृति;
- (छ) उन शर्तों की पर्याप्तता का मूल्यांकन जिसके अंतर्गत प्रारंभिक सामग्री, मध्यवर्ती उत्पाद और तैयार रेडियोफर्मास्यूटिकल पदार्थ संग्रहीत किए जाते हैं;
- (ज) तैयार उत्पादों और जब आवश्यक हो, प्रारंभिक सामग्री और मध्यवर्ती उत्पादों की गुणवत्ता और स्थिरता का मूल्यांकन;
- (झ) निर्दिष्ट भंडारण दशाओं से संबंधित वैधता अवधि के आधार पर समाप्ति तिथियों का निर्धारण;
- (ञ) नियंत्रण प्रक्रियाओं और विनिर्देशों का निर्धारण और संशोधन;
- (ट) रेडियोफर्मास्यूटिकल उत्पादों के नमूने बनाए रखने की जिम्मेदारी संभालना;
- (ठ) रेडियोफर्मास्यूटिकल उत्पादों के वितरण के पर्याप्त रिकॉर्ड रखने की जिम्मेदारी संभालना।

7.3 प्रतिष्ठान के आकार के अनुसार, गुणवत्ता आश्वासन और गुणवत्ता नियंत्रण कर्तव्यों को अलग-अलग समूहों में संचालित किया जाएगा। गुणवत्ता आश्वासन में उत्पादन प्रक्रिया की निगरानी और सत्यापन भी शामिल होगा।

7.4 एक निर्माता की गुणवत्ता नियंत्रण प्रयोगशाला को उत्पादन क्षेत्र से अलग किया जाएगा। नियंत्रण प्रयोगशाला को दस्तावेजों और नमूने के भंडारण, रिकॉर्ड्स की तैयारी और आवश्यक परीक्षणों के निष्पादन के लिए पर्याप्त प्रावधान के साथ डिजाइन, सुसज्जित और ऐसे आकार की डिजाइन की जाएगी।

7.5 प्रारंभिक सामग्रियों के विनिर्देशों में उल्लिखित सभी गुणात्मक और मात्रात्मक परीक्षणों का निष्पादन इन सामग्रियों के आपूर्तिकर्ता द्वारा जारी प्रमाणपत्रों की एक प्रणाली द्वारा प्रतिस्थापित किया जा सकता है, बशर्ते कि:

- (क) विश्वसनीय उत्पादन का इतिहास हो;
- (ख) निर्माता या आपूर्तिकर्ता का नियमित रूप से ऑडिट किया गया हो;
- (ग) कम से कम एक विशिष्ट पहचान परीक्षण तैयार रेडियोफर्मास्यूटिकल के निर्माता द्वारा संचालित किया जाता हो।

7.6 मध्यवर्ती और अंतिम उत्पादों के नमूने पर्याप्त मात्रा में और बैच नियंत्रण के बार-बार परीक्षण या सत्यापन होने देने के लिए उचित भंडारण स्थितियों के तहत बनाए रखे जाने चाहिए। इन नमूनों को संबंधित रेडियोधर्मी

घटकों के शेल्फ जीवन के अनुसार उचित अवधि के लिए रखा जाएगा। हालांकि, यह कभी-कभी लागू नहीं हो सकता है, उदा. एक अल्प अर्ध-जीवन वाले रेडियोधर्मी के लिए।

- 7.7 नमूनाकरण प्रक्रियाओं को नमूनाकरण, लागू होने वाले नियंत्रणों के प्रकार, और नमूने की सामग्री की प्रकृति (उदाहरण के लिए एक छोटा बैच आकार और / या इसकी रेडियोधर्मी सामग्री) के प्रयोजन से अनुकूलित किया जाए। प्रक्रिया एक लिखित प्रोटोकॉल में वर्णित की जाएगी।

भाग VI

पादपभेषजीय उत्पादों के लिए विशिष्ट अपेक्षाएं

यह भाग उन पादप भेषजीय औषधियों पर लागू होगा जो खुराक रूप के आधार पर इस अनुसूची के प्रासंगिक अन्य भागों के अतिरिक्त इन नियमों के नियम 2 के खंड (ईवी) के अंतर्गत परिभाषित हैं।

नोट: फार्मास्युटिकल उत्पादों के लिए उत्कृष्ट विनिर्माण परिपाटियां: मुख्य सिद्धांत, जैसा कि इस अनुसूची के भाग 1 में दिया गया है, पादपभेषजीय उत्पादों के निर्माण के लिए पालन किया जाएगा। इन आवश्यकताओं के अतिरिक्त, निम्नलिखित विशिष्ट आवश्यकताओं का भी पालन किया जाएगा :-

1. सामान्य

- 1.1 उन पारंपरिक भेषजीय उत्पादों के विपरीत जो आम तौर पर नवीकरणीय विनिर्माण तकनीकों और पद्धतियों के माध्यम से सिंथेटिक सामग्रियों से बनाए जाते हैं, पादपभेषजीय उत्पादों को पादप मूल की सामग्रियों से तैयार किया जाता है, जो प्रायः विविध भौगोलिक और/या वाणिज्यिक स्रोतों से प्राप्त की जाती हैं इसके परिणामस्वरूप हमेशा यह पता लगाने की संभावना कम रहती है कि ये किन दशाओं में तैयार किए गए हैं। इसके अतिरिक्त, ये संघटन और गुणों में भिन्न-भिन्न हो सकते हैं। इसके अलावा, पादपभेषजीय उत्पादों के विनिर्माण और गुणवत्ता नियंत्रण में प्रयुक्त पद्धतियों और तकनीके पारंपरिक भेषजीय उत्पादों के लिए प्रयोग की पद्धतियों और तकनीकों से प्रायः काफी भिन्न होती हैं।
- 1.2 प्राकृतिक रूप से औषधीय पादपों की अंतर्निहित जटिलता और उगाए गए पादपों की प्रायः विविध प्रकृति, विपैले औषधीय पौधों और/या पौधों के भागों के साथ संदूषण के उदाहरणों और परिभाषित सक्रिय घटकों की सीमित संख्या और थोड़ी मात्रा के कारण उत्पादन और प्राथमिक प्रसंस्करण का पादपभेषजीय उत्पादों की गुणवत्ता पर सीधा प्रभाव पड़ता है। इस कारण से, पादपभेषजीय उत्पादों के विनिर्माण में जीएमपी का अनुप्रयोग इनकी गुणवत्ता सुनिश्चित करने का एक अनिवार्य साधन है।

2. पादपभेषजीय उत्पादों के विनिर्माण में गुणवत्ता आश्वासन

- 2.1 पादपभेषजीय उत्पादों को गुणवत्तापूर्ण बनाने के लिए आधुनिक विश्लेषणात्मक तकनीकों यथा विशेषकर उच्च निष्पादन पतली-परत क्रोमैटोग्राफी (एचपीटीएलसी), गैस क्रोमैटोग्राफी (जीसी), उच्च निष्पादन तरल क्रोमैटोग्राफी (एचपीएलसी), कैपिलरी इलेक्ट्रोफोरेसिस (सीई), मास स्पेक्ट्रोमैट्री (एमएस) और एटॉमिक एब्जोर्प्शन (एए) के प्रयोग के अतिरिक्त, गुणवत्ता आश्वासन में प्रारंभिक सामग्री के भंडारण और प्रसंस्करण के नियंत्रण की भी आवश्यकता होती है। इस कारण, पादपभेषजीय उत्पादों के विनिर्माण में एक उपयुक्त गुणवत्ता आश्वासन प्रणाली लागू की जानी चाहिए।

3. पादपभेषजीय उत्पादों के लिए अच्छी विनिर्माण पद्धति

- 3.1 जीएमपी के सामान्य सिद्धांतों को इस अनुसूची के भाग 1 में विनिर्दिष्ट किया गया है। पादपभेषजीय उत्पादों के लिए प्रारंभिक सामग्री के रूप में औषधीय पौधों को उगाने और इनके संग्रहण को इस दस्तावेज में शामिल नहीं किया गया है। इनके उत्पादन का प्रथम अति महत्वपूर्ण कदम जहां जीएमपी का अनुप्रयोग प्रारंभ होता है, को स्पष्ट रूप से निर्दिष्ट किया जाना चाहिए। यह उन उत्पादों के लिए विशेष तौर पर महत्वपूर्ण है जो पूरी तरह से ऐसी पादप सामग्री से बने हैं जो विखंडित या चूर्ण रूप में हैं।

4. स्वच्छता और स्वस्थता

- 4.1 इनकी मूल प्रकृति के कारण, पादप सामग्री में सूक्ष्मजीवी संदूषक मिल सकते हैं। इसके अतिरिक्त, फसल कटाई और इसके प्रसंस्करण की प्रक्रिया के दौरान ऐसे पादपभेषजीय उत्पाद तैयार होते हैं जिनमें विशेष रूप से सूक्ष्मजीवी संदूषण की संभावना रहती है। सामान्य रूप से रद्दोबदल से बचने के लिए और संदूषण को कम करने के लिए विनिर्माण के दौरान उच्च स्तर की स्वच्छता और स्वस्थता की आवश्यकता है।
- 4.2 विनिर्माण ईकाई को होने वाली जलापूर्ति पर निगरानी रखी जानी चाहिए और यदि आवश्यक हो तो गुणवत्ता को कायम रखने के लिए जल को उपयुक्त ढंग से उपचारित किया जाना चाहिए।
- 4.3 विनिर्माण ईकाई से निकलने वाले अपशिष्ट को नियमित रूप से निपटाया जाना चाहिए ताकि विनिर्माण क्षेत्र में स्वस्थता के उच्च मानदंड बनाए रखे जा सकें। स्पष्ट रूप से चिन्हित कूड़ेदान रखे जाने चाहिए और यदि आवश्यक हो तो इन्हें दिन में कम से कम एक बार खाली करके साफ किया जाना चाहिए।

5. गुणात्मकता और वैधीकरण

- 5.1 महत्वपूर्ण उपस्कर की गुणवत्ता, वैधीकरण प्रक्रिया और परिवर्तन नियंत्रण चिकित्सा की दृष्टि से अज्ञात सक्रिय घटकों वाले पादपभेषजीय उत्पादों के उत्पादन में विशेष तौर पर महत्वपूर्ण हैं। इस मामले में, गुणवत्ता, कारगरता और बैचों के बीच सुरक्षा की सुसंगतता सुनिश्चितता करने के लिए उत्पादन प्रक्रिया की उत्पादनशीलता प्रमुख साधन है।
- 5.2 लिखित पद्धति में महत्वपूर्ण प्रक्रिया के चरणों और कारकों (जैसे कि एकस्ट्रेक्शन समय, तापमान और सोल्वेंट की शुद्धता) और स्वीकृति के मानदंडों तथा साथ ही, संचालित की जाने वाली वैधीकरण प्रक्रिया का प्रकार (यथा पूर्वव्यापी, अग्रदर्शी या समवर्ती) और प्रक्रिया के दौरों की संख्या को निर्दिष्ट किया जाना चाहिए।
- 5.3 पादपभेषजीय उत्पादों की गुणवत्ता, विशेषतौर पर सक्रिय घटकों की मादा पर किन्हीं परिवर्तनों के संभावित प्रभावों का मूल्यांकन करने के लिए एक औपचारिक परिवर्तन नियंत्रण प्रणाली स्थापित की जानी चाहिए यह निर्धारित करने के लिए कि एक वैधीकृत प्रक्रिया में किसी परिवर्तन को न्यायसंगत ठहराने के लिए कौन से परीक्षण और वैधीकरण अध्ययन उपयुक्त हैं।

6. शिकायतें

- 6.1 शिकायतों को सुनने और इन्हें निपटाने के लिए किए गए उपायों पर निर्णय लेने के लिए उत्तरदायी व्यक्ति के पास जैवीय उत्पादों के गुणवत्ता नियंत्रण की विशिष्टताओं में उपयुक्त प्रशिक्षण और/या अनुभव होना चाहिए।
- 6.2 बुनियादी रूप से दो तरह की शिकायतें हैं - उत्पाद की गुणवत्ता संबंधी शिकायतें और इनके प्रति प्रतिकूल अनुक्रियाएं/घटनाएं।
- 6.3 पहले प्रकार की शिकायत इन समस्याओं के कारण हो सकती हैं जैसे कि त्रुटिपूर्ण विनिर्माण, उत्पाद में खराबी या संदूषण विशेष तौर पर जैवीय उत्पादों के संबंध में, जैवीय उत्पादों की मिलावट। इन शिकायतों को विस्तार से रिकॉर्ड किया जाना चाहिए और इनके कारणों की पूर्ण रूप से जांच की जानी चाहिए (उदाहरण के लिए उसी बैच से रखे गए संदर्भ नमूनों के साथ तुलना करके)। की जाने वाली कार्रवाई की व्याख्या करने के लिए लिखित प्रक्रियाएं भी होनी चाहिए।
- 6.4 दूसरी तरह की शिकायतों को निपटाने के लिए किसी प्रतिकूल अनुक्रिया/घटना की रिपोर्टों को अपेक्षाओं के अनुसार एक पृथक रजिस्टर में दर्ज किया जाना चाहिए। यह पता लगाने के लिए कि क्या प्रतिकूल अनुक्रिया/घटना गुणवत्ता संबंधी समस्या के कारण है और क्या ऐसी अनुक्रियाओं/घटनाओं को साहित्य में पहले ही रिपोर्ट कर दिया गया है या क्या यह नया अवलोकन है, जांच की जानी चाहिए। किसी भी मामले में शिकायत संबंधी रिकॉर्डों की नियमित रूप से समीक्षा की जानी चाहिए ताकि ऐसी किसी विशिष्ट या आवर्ती समस्या का पता लगाया जा सके जिसमें विशेष ध्यान देने और बाजार में वितरित कर दिए गए उत्पादों को वापस बुलाने की संभावना अपेक्षित हो। जैवीय उत्पादों की सुरक्षा संबंधी निगरानी उन भेषजीय सतर्कता

प्रणालियों के माध्यम से की जानी चाहिए जो जैवीय उत्पादों के साथ उपचार करने के फलस्वरूप हुई प्रतिकूल अनुक्रियाओं और प्रतिकूल घटनाओं से संबंधित विशिष्ट मुद्दों को देख रही हैं।

- 6.5 लाइसेंसिंग प्राधिकरण को ऐसी किसी भी शिकायत के बारे में अवगत रखा जाना चाहिए जिसके परिणामस्वरूप आपूर्ति को वापस लेने या प्रतिबंधित करने की आवश्यकता पड़ती हो तथा इनके रिकॉर्ड निरीक्षण के लिए उपलब्ध किए जाने चाहिए।

7. उत्पाद को वापस लेना

- 7.1 गुणवत्ता में गड़बड़ी होने या जीवन को जोखिम में डालने वाली गंभीर प्रतिकूल घटनाओं के मामले में, उत्पादों को खुदरा विक्रेताओं के स्तर तक तुरंत और प्रभावी तरीके से वापस लेना चाहिए। वापस लाए गए पादपभेषजीय उत्पादों को एक सुरक्षित पृथक क्षेत्र में भंडारित करने के लिए मानक प्रचालन पद्धति (एसओपी) होनी चाहिए।

8. संविदागत उत्पादन और विश्लेषण

- 8.1 संविदा साझेदार के पास जीएमपी के अनुसार पादपभेषजीय उत्पादों के उत्पादन के लिए पर्याप्त परिसर और उपस्कर होने चाहिए। उपस्कर और परिवारों को विभिन्न पादप औषधियों, खाद्य पदार्थों या प्रसाधन उत्पादों के उत्पादन में प्रयोग करने से पहले इन्हें सावधानी पूर्वक साफ करने के लिए वैधीकृत पद्धतियों का प्रयोग किया जाना चाहिए। खाद्य पदार्थ के उत्पादन के लिए प्रयुक्त कच्चे माल के मामले में, विनिर्माणकारी विभागों को उन विभागों से अलग किए जाने की आवश्यकता है जहां औषधियों को तैयार करने में प्रयोग करने के लिए पौधों के कच्चे माल को काटा जाता है या इसका चूर्ण बनाया जाता है।
- 8.2 संविदा के तकनीकी पहलुओं को ऐसे सक्षम व्यक्तियों द्वारा तैयार किया जाना चाहिए जिन्हें पादपभेषजीय उत्पादों के उत्पादन और गुणवत्ता नियंत्रण परीक्षण सहित इनके विशिष्ट गुणों के संबंध में पर्याप्त ज्ञान हो।

9. स्व-निरीक्षण

- 9.1 स्व-निरीक्षण दल के कम से कम एक सदस्य के पास पादपभेषजीय उत्पादों का पूर्ण ज्ञान होना चाहिए।

10. कार्मिक

- 10.1 पादपभेषजीय उत्पादों को जारी करने का कार्य ऐसे किसी व्यक्ति द्वारा प्राधिकृत किया जाना चाहिए जिसे पादप सामग्री, पादप को तैयार करने और पूर्णतः तैयार हर्बल उत्पादों के प्रसंस्करण और गुणवत्ता नियंत्रण की निर्दिष्ट विशिष्टताओं में प्रशिक्षित किया गया हो।
- 10.2 पादपभेषजीय उत्पादों के उत्पादन और गुणवत्ता नियंत्रण का कार्य देखने वाले कार्मिक पादपभेषजीय उत्पादों से संबंधित निर्दिष्ट मुद्दों में पर्याप्त अर्हता और प्रशिक्षण प्राप्त हो।

11. प्रशिक्षण

- 11.1 कार्मिकों को उपयुक्त क्षेत्रों जैसे कि भेषजीय प्रौद्योगिकी, वैक्सोनाॅमिक बॉटनी, फाइटोकेमिस्ट्री, फार्माकोग्नोजी हाइजीन, सूक्ष्मजीव विज्ञान और संबंधित विषयों (जैसे पादपभेषजीय उत्पादों का पारंपरिक प्रयोग) में पर्याप्त प्रशिक्षण दिया गया हो।
- 11.2 प्रशिक्षण का रिकॉर्ड रखा जाना चाहिए और प्रशिक्षण कार्यक्रमों की कारगरता को आवधिक रूप से मूल्यांकन किया जाना चाहिए।

12. व्यक्तिगत स्वच्छता

- 12.1 जिन कार्मिकों को पादप सामग्री, पौधों से तैयार पदार्थों और पादप उत्पादों से विनिर्मित पदार्थों को संभालने का कार्य सौंपा गया है उनसे अपेक्षा होनी चाहिए कि वे व्यक्तिगत स्वस्थता के सभी मानदंड पूरे करते हैं और उन्हें स्वस्थता के उपयुक्त मानकों को कायम रखने में पर्याप्त प्रशिक्षण दिया गया हो।

यदि कार्मिकों को संक्रामक रोग या त्वचा रोग हैं तो उन्हें वहां कार्य नहीं करना चाहिए। स्वस्थता की बुनियादी अपेक्षाओं को सूचीबद्ध करने वाले लिखित दस्तावेज उपलब्ध कराए जाने चाहिए।

- 12.2 कार्मिकों को पर्याप्त रूप से सुरक्षात्मक वस्त्रों के माध्यम से विषैले खुजलीदायक पदार्थों और संभावित रूप से एलर्जियुक्त पादप सामग्री के संपर्क में आने से सुरक्षित किया जाना चाहिए। उन्हें पादप प्रसंस्करण से लेकर उत्पाद विनिर्माण तक की समूची प्रक्रिया के दौरान उपयुक्त दस्ताने, टोपियां, मास्क, कार्य-वस्त्र और जूते पहनने चाहिए।

13. परिसर

- 13.1 सामान्य सिद्धांत के रूप में परिसरों को इस अनुसूची के भाग 1 में दिए अनुसार भेषजीय उत्पादों के विनिर्माण की उत्तम पद्धतियों के अनुसार क्रियान्वित किए जाने वाले प्रचालकों के अनुकूल डिजाइन, अवस्थित, निर्मित, अनुकूलित और अनुरक्षित किया जाना चाहिए।

- 13.2 कतिपय पीड़कों के साथ इनके संभावित विघटन और इन्फेस्टेशन के चलते और साथ ही सूक्ष्मजीवी संदूषण के प्रति इनकी संवेदनशीलता के कारण, पादप सामग्री और पादप निर्मित पदार्थों के उत्पादक और विशेषकर भंडारण को विशेष महत्व दिया जाना चाहिए।

13.3 भंडारण क्षेत्र

- 13.3.1 भंडारण क्षेत्र अच्छी प्रकार से व्यवस्थित और स्वच्छ होने चाहिए। स्वच्छता और उत्तम रखरखाव पर विशेष ध्यान दिया जाना चाहिए। यदि अकस्मात कुछ बिखर जाता है तो अन्य सामग्रियों के साथ परस्पर संदूषण के जोखिम को न्यूनतम करने संबंधी पद्धतियों का प्रयोग करते हुए इसे तुरंत साफ करना चाहिए और इसकी रिपोर्ट की जानी चाहिए।

- 13.3.2 भंडारण क्षेत्रों का ढांचा भंडारित सामग्री के प्रकार पर निर्भर करता है। इन क्षेत्रों को अच्छी प्रकार से चिह्नित (लेबल) किया जाना चाहिए और सामग्री को इस तरीके से भंडारित किया जाए कि परस्पर संदूषण को जोखिम न हो।

- 13.3.3 भंडारण क्षेत्रों को इस प्रकार निर्धारित किया जाना चाहिए कि विभिन्न श्रेणियों के भंडारित पदार्थों को प्रभावी रूप से और व्यवस्थित ढंग से पृथक किया जा सके और स्टॉक का क्रमावर्तन किया जा सके। विभिन्न पादप सामग्रियों को अलग-अलग क्षेत्रों में भंडारित किया जाना चाहिए।

- 13.3.4 भंडारित सामग्री को सुरक्षित रखने और कीटों के प्रभाव के जोखिम कम करने के लिए, बिना पैक के रखी गई किसी भी पादप सामग्री की भंडारण अवधि को न्यूनतम रखा जाना चाहिए।

- 13.3.5 लाई गई ताजा पादप सामग्री को, जब तक अन्यथा विनिर्दिष्ट न किया गया हो, यथाशीघ्र प्रसंस्कृत किया जाना चाहिए। यदि उपयुक्त हो, तो इन्हें 2 डिग्री सेल्सियस और 8 डिग्री सेल्सियस के बीच के तापमान पर भंडारित किया जाना चाहिए, जबकि जमी हुई सामग्री को 18 डिग्री सेल्सियस से नीचे के तापमान पर भंडारित किया जाना चाहिए।

- 13.3.6 जहां पदार्थों को बहुतायत में भंडारित किया जाता है वहां मॉल्ड बनने या फर्मेंटेशन के जोखिम को कम करने के लिए सलाह दी जाती है कि इन्हें प्राकृतिक या यांत्रिक रूप से वातायन और वायुसंचारण प्रदान करते हुए हवादार कमरों या कंटेनरों में भंडारित किया जाना चाहिए। इन क्षेत्रों को इस तरीके से सुसज्जित किया जाना चाहिए कि कीटों या जानवरों विशेषकर चूहों को इनमें प्रवेश करने से रोका जा सके। पादप सामग्री के साथ आए जानवरों और सूक्ष्मजीवों के फैलाव को सीमित करने के लिए और परस्पर संदूषण को रोकने के लिए प्रभावी उपाय किए जाने चाहिए।

- 13.3.7 फाइबर ड्रम, बैग या बक्से में संग्रहीत होने पर भी पौधों की सामग्री को फर्श से ऊपर भंडारित किया जाएगा और सफाई और निरीक्षण होने देने के लिए उचित दूरी पर रखा जाएगा।

13.3.8 पौधों, इनके सार तत्व टिंचर और अन्य पदार्थों के भंडारण में आर्द्रता और तापमान की विशेष स्थितियों या प्रकाश से सुरक्षा की आवश्यकता हो सकती है; यह सुनिश्चित करने के लिए उचित कदम उठाए जाएंगे कि इन दशाओं का प्रावधान, रखरखाव, इन पर निगरानी और इन्हें रिकॉर्ड किया गया हो।

13.3.9 पौधों की कच्ची सामग्रियों सहित पौधों की सामग्री को नमी से संरक्षित शुष्क क्षेत्र में रखा जाएगा और "पहला अंदर, में, पहला बाहर" (एफआईएफओ) के सिद्धांत का अनुपालन करते हुए इन्हें संसाधित किया जाएगा।

13.4 उत्पादन क्षेत्र

13.4.1 उत्पादन क्षेत्र फार्मास्यूटिकल उत्पादों के लिए अच्छे विनिर्माण प्रथाओं की सामान्य आवश्यकताओं का पालन करेंगे: मुख्य सिद्धांत (भाग I देखें)। एक नियम के रूप में, उनके प्रसंस्करण में अभियान कार्य आवश्यक है। हालांकि, यदि संभव हो, समर्पित परिसर का उपयोग को प्रोत्साहित किया जाए। इसके अलावा, फाइटोफार्मास्यूटिकल्स के उत्पादन की विशेष प्रकृति में आवश्यक है कि धूल उत्पन्न करने वाले उत्पादों के प्रसंस्करण के लिए विशेष ध्यान दिया जाए। जब सामग्री की हीटिंग या इसको उबलाने की आवश्यक होती है, तो धुएं और वाष्पों के संचय को रोकने के लिए एक उपयुक्त वायु निकास तंत्र नियोजित किया जाएगा।

13.4.2 सफाई की सुविधा और क्रॉस-दूषित होने से बचने के लिए औषधीय पौधों के नमूनाकरण, वजन, मिश्रण और प्रसंस्करण के दौरान पर्याप्त सावधानी बरतनी चाहिए। यथा वांछित अंतर दबाव और शुद्ध एयरफ्लो प्राप्त करने के लिए धूल निष्कर्षण और वायु-हैंडलिंग सिस्टम के उपयोग से।

14. उपकरण

14.1 पौधों की सामग्रियों का प्रसंस्करण धूल या सामग्री उत्पन्न कर सकता है जो कीट-उपद्रव या सूक्ष्मजीव संबंधी संदूषण और क्रॉस-दूषित होने के लिए अतिसंवेदनशील है। इसलिए उपकरण की प्रभावी सफाई विशेष रूप से महत्वपूर्ण है।

14.2 वैक्यूम या गीले सफाई विधियों को प्राथमिकता दी जाती है। यदि गीली सफाई की जाती है, तो सूक्ष्मजीवों की वृद्धि को रोकने के लिए उपकरणों को तुरंत साफ कर दिया जाएगा। संपीड़ित हवा और ब्रश के साथ सफाई सावधानी के साथ की जाएगी और यदि संभव हो तो इससे बचा जाए, क्योंकि इन तरीकों से उत्पाद संदूषण का खतरा बढ़ जाता है।

14.3 गैर-लकड़ी के उपकरण का उपयोग तब तक किया जाएगा जब तक कि परंपरागत लकड़ी की सामग्री की आवश्यकता न पड़े। जहां पारंपरिक उपकरणों (जैसे लकड़ी के उपकरण, मिट्टी के बर्तन, पैलेट, हॉपर इत्यादि) का उपयोग करना आवश्यक है, यह तब तक समर्पित होगा जब तक कि अन्यथा उचित न हो। जब इस तरह के उपकरण का उपयोग किया जाता है, तो यह सलाह दी जाती है कि यह रसायनों या दूषित सामग्री के साथ सीधे संपर्क में न आए। यदि लकड़ी के उपकरणों का उपयोग अपरिहार्य है, तो इसकी सफाई के लिए विशेष सावधानी बरती जानी चाहिए क्योंकि लकड़ी की सामग्री गंध को बरकरार रख सकती है, आसानी से विकृत हो सकती है और आसानी से दूषित हो जाती है।

15. सामग्री

15.1 सभी आने वाले पौधों की सामग्रियों को अलग रखा जाएगा और उपयुक्त स्थितियों के तहत भंडारित किया जाएगा जिसमें पौधों की सामग्रियों और पौधों के पदार्थों के निम्नीकरण को ध्यान में रखा जाएगा।

15.2 केवल अनुमत पदार्थों का उपयोग क्यूमिगेशन के लिए किया जाएगा, और उनके अवशिष्ट तथा इस्तेमाल किए गए उपकरण के विनिर्देशों के लिए स्वीकार्य सीमाओं को निर्धारित किया जाएगा।

16. संदर्भ नमूने और मानक

एक पादप भेषजीय पदार्थ के लिए संदर्भ मानक पौधों की सामग्री का एक वनस्पति नमूना हो सकता है; पौधे के तैयार पदार्थ का नमूना, उदा., सार तत्व; या रासायनिक रूप से परिभाषित पदार्थ, उदा. एक ज्ञात सक्रिय घटक, एक मार्कर पदार्थ या ज्ञात अशुद्धता। संदर्भ मानक अपने उद्देश्य के लिए उपयुक्त गुणवत्ता का होगा। यदि पादपभेषजीय पदार्थ को किसी मान्यता प्राप्त फार्माकोपिया में वर्णित नहीं किया गया है, तो पूरे औषधीय पौधे के फूल या फलने के शीर्ष का एक हर्बेरियम नमूना या औषधीय पौधे का हिस्सा (जैसे कि पूरे औषधीय पौधा एक पेड़ है) उपलब्ध होगा। सभी संदर्भ मानकों को निम्नीकरण से बचने के लिए उचित स्थितियों के तहत भंडारित किया जाएगा। उनकी समाप्ति और / या पुनर्मूल्यांकन तिथि निर्धारित और इंगित की जाएगी।

17. प्रलेखन

प्रलेखन के लिए सामान्य सिद्धांत दवा उत्पादों के लिए अच्छी विनिर्माण प्रथाओं में निर्धारित किए गए हैं: मुख्य सिद्धांत (भाग I देखें)।

18. विनिर्देश

18.1 प्रारंभिक सामग्री, पौधों से तैयार पदार्थों और समाप्त पादपभेषजीय पदार्थ के लिए मुख्य रूप से पूर्ण विशेषता स्थापित करने के बजाय गुणवत्ता को परिभाषित के लिए अभिप्रेत है, और इन्हें उन विशेषताओं पर ध्यान केंद्रित करना चाहिए जो सुरक्षा और प्रभावकारिता सुनिश्चित करने में उपयोगी साबित होते हैं। पादपभेषजीय पदार्थ (तैयार उत्पादों) के लिए लगातार गुणवत्ता केवल तभी आश्वस्त की जा सकती है जब प्रारंभिक पौधों की सामग्री को सही और विस्तृत तरीके से परिभाषित किया जाता है। कुछ मामलों में संग्रह या कृषि उत्पादन के पहलुओं पर अधिक विस्तृत जानकारी की आवश्यकता हो सकती है। उदाहरण के लिए, बीजों का चयन, खेती और कटाई की स्थितियां पादपभेषजीय पदार्थ की पुनरुत्पादनीय गुणवत्ता के सृजन में महत्वपूर्ण पहलू हैं। उनकी विशेषता (जिसमें औषधीय पौधे हर्बल पदार्थ और तैयार हर्बल उत्पाद के निर्माण का वनस्पति विज्ञान और फाइटोकेमिकल पहलुओं का विस्तृत मूल्यांकन भी शामिल है,) इसलिए व्यापक और प्रासंगिक दोनों विनिर्देशों की स्थापना के लिए आवश्यक है। जहां तक संभव हो, पौधों की सामग्रियों के विनिर्देशों में निम्नलिखित के बारे में न्यूनतम जानकारी शामिल होगी:

18.1.1 पादप सामग्री

18.1.1.1 पौधे का परिवार और वनस्पति नाम द्विपदीय प्रणाली (जीनस, प्रजाति, विविधता और प्राधिकार, यानी वर्गीकरण के मूलक के संदर्भ में, उदाहरण के लिए लिनियस) के अनुसार प्रयोग किया जाता है।

18.1.1.2 पौधे के स्रोत का विवरण, जैसे कि देश और / या क्षेत्र (जंगल से एकत्रित, और जहां लागू हो, खेती की विधि, कटाई की तारीखें और दशाएं (जैसे चरम मौसम था), संग्रह प्रक्रियाएं, संग्रह क्षेत्र, और ब्रांड, मात्रा और कीटनाशकों के प्रयोग की तारीख, कृषि और संग्रह की अच्छी प्रथाओं पर डब्ल्यूएचओ दिशानिर्देशों के अनुसार।

18.1.1.3 क्या पूरे पौधे या केवल एक भाग का उपयोग किया गया है। बाद के मामले में, पौधे का कौन सा हिस्सा उपयोग किया गया है और इसकी स्थिति, उदाहरण के लिए पूरा या कम सूखे पौधों की सामग्री के लिए, यदि लागू हो तो सुखाने की व्यवस्था निर्दिष्ट की जाएगी।

18.1.1.4 दृश्य (मैक्रोस्कोपिक) और / या माइक्रोस्कोपिक परीक्षा के आधार पर पौधों की सामग्री का विवरण।

18.1.2 ज्ञात सक्रिय अवयवों या मार्करों के लिए उचित पहचान परीक्षण, जहां उचित, पहचान परीक्षण (जैसे टीएलसी या अन्य क्रोमैटोग्राफिक फिंगरप्रिंट) शामिल हैं। पहचान के उद्देश्यों के लिए एक संदर्भ नमूना उपलब्ध कराया जाना चाहिए।

18.1.3 सक्रिय घटक या मार्करों के परख, जहां उचित हो, का विवरण।

- 18.1.4 तरल पदार्थों के शुष्क अवशेष, राख मूल्य (कुल राख, और हाइड्रोक्लोरिक एसिड में राख अघुलनशील), पानी में घुलनशील पदार्थ, नमी / पानी की और सुखाने पर हानि जैसे सीमित परीक्षण (यदि आवश्यक हो तो सुगंधित तेलों की उपस्थिति को ध्यान में रखना)।
- 18.1.5 संभावित कीटनाशकों के प्रदूषण के निर्धारण के लिए उचित तरीके और प्लांटोफार्मास्यूटिकल्स के निर्माण में उपयोग की जाने वाली पौधों की सामग्रियों या पौधों के पदार्थों में ऐसी प्रदूषण के लिए स्वीकार्य सीमाएं।
- 18.1.6 विषाक्त धातुओं के लिए टेस्ट और संभावित संदूषक पदार्थों, बाहरी सामग्रियों और मिलावटों के लिए।
- 18.1.7 फंगल और / या सूक्ष्मजीव संबंधी प्रदूषण के लिए टेस्ट, धूमक अवशेष (यदि लागू हो), माइकोटॉक्सिन्स (एल्फाटॉक्सिन), कीट-संक्रमण, रेडियोधर्मिता और उनकी स्वीकार्य सीमाएं।
- 18.1.8 अन्य उचित परीक्षण (जैसे कण आकार, सूजन सूचकांक और हर्बल पदार्थों में अवशिष्ट सॉल्वेंट्स और प्रेरित फ्लोरोसेंट मार्कर जैसे जैविक फिंगरप्रिंट)।
- 18.1.9 प्रारंभिक सामग्री (और प्राथमिक या मुद्रित पैकेजिंग सामग्री के) के लिए विनिर्देशों में, लागू होने पर, एक फार्माकोपियल मोनोग्राफ का संर्भ शामिल होना चाहिए।
- 18.1.10 यदि प्रसंस्करण के लिए पौधों की सामग्री इसकी गुणवत्ता विनिर्देशों का पालन नहीं करती है, तो वे मानदंड जो इसके अस्वीकृति के लिए और खारिज की गई पौधों की सामग्री का भंडारण और निपटान पर लागू होते हैं, को शामिल किया जाएगा।
- 18.1.11 पौधों की सामग्रियों और पौधों के पदार्थों में ज्ञात चिकित्सीय गतिविधि वाले सक्रिय अवयवों या घटकों पर गुणात्मक और मात्रात्मक जानकारी उपधारा 23.5 (पैकेजिंग सामग्री और लेबलिंग) में वर्णित के रूप में दी जाएगी।

19. तैयार पादप भेषजीय पदार्थ

- 19.1 सूक्ष्मजीव वैज्ञानिक संदूषण और अन्य विषाक्त पदार्थों के लिए परीक्षण।
- 19.2 वजन की एकरूपता (उदाहरण के लिए गोलियों, एकल खुराक पाउडर, सपोजिटरी, कैप्सूल और सैशे में पाउडर), विघटन समय (गोलियों, कैप्सूल, सपोजिटरी और गोलियों के लिए), कठोरता और भुराभुरापन (उदाहरण के लिए, आवरण रहित गोलियाँ), चिपचिपापन (आंतरिक और बाहरी तरल पदार्थ), स्थिरता (ठोस पदार्थ), और विलयन (गोलियाँ या कैप्सूल), यदि लागू हो।
- 19.3 भौतिक रूप जैसे रंग, गंध, रूप, आकृति, आकार और बनावट।
- 19.4 सूखापन या आद्रता
- 19.5 पहचान परीक्षण, पौधों के प्रासंगिक पदार्थों के गुणात्मक निर्धारण (जैसे फिंगरप्रिंट क्रोमैटोग्राम)।
- 19.6 प्रासंगिक सक्रिय अवयवों का मात्रा निर्धारण, यदि उनकी पहचान की गई है, और उपलब्ध विश्लेषणात्मक तरीके।
- 19.7 अवशिष्ट घुलनशील कणों के लिए सीमा परीक्षण
- 19.8 भारतीय फार्माकोपिया के तहत लागू खुराक के रूप में सामान्य मोनोग्राफ के अनुसार अन्य विनिर्देश।
- 19.9 तैयार हर्बल उत्पाद के लिए नियंत्रण परीक्षण और विनिर्देश मुख्य सक्रिय घटकों के गुणात्मक और मात्रात्मक निर्धारण की अनुमति देने के लिए होंगे। यदि घटकों की चिकित्सीय गतिविधि ज्ञात है, तो इन घटकों को दस्तावेज में इंगित किया जाएगा। यदि ऐसे पदार्थ ज्ञात नहीं हैं (उदा. क्योंकि वे जटिल मिश्रण का हिस्सा हैं), गुणवत्ता का आकलन करने के लिए उपयोगी घटक मार्कर के रूप में पहचाने जाएंगे। दोनों मामलों में, परख (यानी मात्रात्मक निर्धारण) विनिर्देशों को परिभाषित किया जाएगा। जब घटकों की चिकित्सकीय गतिविधि को मात्रात्मक रूप से निर्धारित नहीं किया जा सकता है, तो विनिर्देश मार्करों के निर्धारण पर आधारित होंगे।

19.10 यदि अंतिम उत्पाद या हर्बल पदार्थ में कई पौधों की सामग्री होती है और प्रत्येक सक्रिय घटक का मात्रात्मक निर्धारण संभव नहीं होता है, तो कई सक्रिय अवयवों का मिश्रण निर्धारित किया जा सकता है। ऐसी प्रक्रिया की आवश्यकता उचित होगी।

19.11 रिलीज ब्रनाम शेल्फ-लाइफ विनिर्देशों के लिए विभिन्न स्वीकृति मानदंडों की अवधारणा केवल तैयार हर्बल दवाओं पर लागू होती है न कि पौधों और पौधों से तैयार पदार्थों के लिए। उत्तरार्द्ध के लिए पर्याप्त पुनः परीक्षण अवधि स्थापित की जाएगी। उदाहरण जहां यह लागू हो सकता है परख और अशुद्धता (विघटन उत्पाद) स्तर शामिल हैं।

20. संयंत्र की तैयारी

पौधों के पदार्थों के विनिर्देशों में पौधों की सामग्रियों या उपरोक्त उल्लिखित तैयार के विनिर्देशों की प्रासंगिक मदें हर्बल उत्पादों के उक्त पदार्थ के आधार पर, शामिल हैं।

21. प्रसंस्करण निर्देश

21.1 प्रसंस्करण निर्देश पौधों की सामग्री के लिए किए जाने वाले विभिन्न कार्यों जैसे सूखने, कुचलने, पीसने और छानने का वर्णन करेंगे। उनमें समय शामिल होगा और, यदि लागू हो, सुखाने की प्रक्रिया में तापमान आवश्यक है, और टुकड़े या कण आकार को नियंत्रित करने के लिए उपयोग की जाने वाली विधियों को भी शामिल किया जाएगा। बाहरी पदार्थ और अन्य अवांछित सामग्रियों को हटाने के निर्देश भी दिए जाएंगे।

21.2 सुखाने के लिए चुनी गई दशाएं संसाधित पौधों की सामग्री के प्रकार के लिए उपयुक्त होनी चाहिए। ये सक्रिय अवयवों (जैसे सुगंधित तेल) के गुण और एकत्रित पौधे के प्रकार (जैसे रूट, पत्ता या फूल) दोनों पर निर्भर करते हैं। सूरज की रोशनी के प्रत्यक्ष संपर्क से सूखना, अगर विशेष रूप से प्रतिदिष्ट नहीं है, तो संभव है, लेकिन जमीन पर सुखाने से बचा जाए। यदि पौधे को बिना सुखाए ताजा संसाधित किया जाए, तो ताजा सामग्री के उपयोग को निर्धारित करने के कारणों और मानदंडों को बताया जाए।

21.3 संसाधित सार तत्वों के उत्पादन के लिए, निर्देश प्रयुक्त किसी भी वाहन या विलायक के विवरण करेंगे निष्कर्षण के लिए आवश्यक अवधि और तापमान, और अपेक्षित किसी भी सांद्रण चरण और विधि को निर्दिष्ट करेंगे।

21.4 अनुमत पर्यावरणीय परिस्थितियां यथा- तापमान, नमी और सफाई के मानक, का उल्लेख किया जाएगा।

21.5 इस तरह के संदूषण और संभावित अवशेषों की सीमा निर्धारित करने के तरीकों के साथ, फ्यूमिगेशन जैसे किसी भी उपचार, जो फंगल या सूक्ष्मजीव संदूषण या अन्य संक्रमण को कम करने के लिए प्रयोग किया जाता है, को दस्तावेजबद्ध किया जाना चाहिए। ऐसी प्रक्रियाओं के आचरण पर निर्देश उपलब्ध होंगे और उपयोग किए गए उपकरण के विनिर्देशों के साथ अवशेषों के लिए प्रक्रिया, परीक्षण और स्वीकार्य सीमाओं के विवरण शामिल होंगे।

21.6 भेषजीय रूप से सक्रिय घटकों की परिभाषित सामग्री तक पहुंचने के लिए मिश्रण और समायोजन की प्रक्रियाओं के चरण स्पष्ट रूप से दस्तावेजबद्ध किए जाएंगे।

21.7 प्रसंस्करण के बाद खर्च किए गए पौधों की सामग्री के निपटारे पर लागू नियमों को भी विस्तृत किया जाएगा।

22. उत्पादन की अच्छी पद्धतियां

22.1 न केवल गुणवत्ता सुनिश्चित करने के लिए, बल्कि जैव मूल के जटिल उत्पादों जैसे कि फाइटोफार्मास्यूटिकल्स की सुरक्षा और प्रभावकारिता भी सुनिश्चित करने के लिए यह आवश्यक है कि उनके उत्पादन के चरण स्पष्ट रूप से परिभाषित किए जाएं।

22.2 इन दिशानिर्देशों द्वारा कवर किए गए पहले उत्पादन चरण का चयन, -

22.2.1 औषधीय पौधों के लिए जिन्हें जंगली से खेती या एकत्रित किया जाता है, और जिसका उपयोग कच्चे रूप में किया जा सकता है या जो सरल प्रसंस्करण तकनीकों (जैसे काटने या चूर्ण करने) के अध्यधीन हैं उनके उत्पादन के पहले महत्वपूर्ण कदम, यानी जहां इन दिशानिर्देशों का अनुप्रयोग शुरू होता है स्पष्ट रूप से नामित किया जाएगा। इस नामांकन के लिए तर्क बताया जाए और दस्तावेज किया जाए। मार्गदर्शन नीचे प्रदान किया गया है। हालांकि, निष्कर्षण, किण्वन और शुद्धिकरण जैसी प्रक्रियाओं के लिए, इस तर्क को मामले के आधार पर स्थापित किया जाएगा।

- (क) औषधीय पौधों का संग्रह / खेती और / या कटाई अन्य प्रासंगिक मार्गदर्शन का पालन करेंगी।
- (ख) आम तौर पर, प्राथमिक कटाई सहित पोस्टहार्वेस्ट प्रसंस्करण को अच्छी कृषि पद्धतियों दिशानिर्देश जीएपी द्वारा कवर किया जाता है (या किया जाएगा) यदि विनिर्माण प्रसंस्करण में आगे भी दिखाई की जाती है, तो इसे जीएमपी, या वर्तमान दिशानिर्देशों द्वारा कवर किया जाएगा। यदि काटने और पीसने से पौधों की सामग्री मिलावट या घालमेल के पता लगाने की संभावना कम हो जाती है, तो इन चरणों को शामिल करने के लिए वर्तमान दिशानिर्देशों का अनुप्रयोग बढ़ाया जा सकता है।
- (ग) जब सक्रिय घटक, विशेष रूप से कम या पाउडर की हुई जड़ी बूटियों के होते हैं, तो वर्तमान दिशानिर्देशों का उपयोग प्राथमिक कटिंग और पिसाई के बाद भौतिक प्रसंस्करण पर शुरू होता है, और इसमें पैकेजिंग भी शामिल है।
- (घ) जब हर्बल सार तत्वों का उपयोग किया जाता है, तो वर्तमान दिशानिर्देशों के सिद्धांत फसल कटाई के बाद के प्रसंस्करण के बाद किसी भी उत्पादन चरण पर लागू होंगे।
- (ङ.) किण्वन द्वारा निर्मित तैयार संयंत्र उत्पादों के मामले में, जीएमपी के आवेदन में प्राथमिक कटिंग और कम्यूनिंग के बाद किसी भी उत्पादन चरण को शामिल किया जाएगा। एक सेल बैंक से किण्वन प्रक्रिया में कोशिकाओं के सूत्रपात के लिए विशेष ध्यान दिया जाएगा।

22.3 सामान्य विचार

23.3.1 सामग्री को उस तरीके से संभाला जाएगा जो उत्पाद के लिए हानिकारक नहीं है। प्रसंस्करण सुविधा पर पहुंचने पर, पौधों की सामग्री तुरंत अनलोड और अनपैक की जाएगी। इस ऑपरेशन के दौरान, पौधों की सामग्री मिट्टी के साथ सीधे संपर्क में नहीं आएगी। इसके अलावा, यह सीधे धूप के संपर्क में भी नहीं आनी चाहिए (उन मामलों को छोड़कर जहां यह एक विशिष्ट आवश्यकता है, उदाहरण के लिए धूप में सुखाने की) और इसे बारिश और सूक्ष्मजीव संबंधी प्रदूषण से संरक्षित किया जाएगा।

23.3.2 पौधों की सामग्रियों के प्रारंभिक माइक्रोबियल संदूषण की संभावित उच्च डिग्री को ध्यान में रखते हुए स्वच्छ क्षेत्र की आवश्यकताओं के "वर्गीकरण" पर ध्यान दिया जाएगा। अन्य दवा पदार्थों के उत्पादन के लिए साइटों पर लागू परिसरों का वर्गीकरण पौधों की सामग्री के प्रसंस्करण के लिए लागू नहीं हो सकता है। उपकरण, वायु, सतहों और कर्मियों के माइक्रोबियल प्रदूषण को कवर करने पर और आराम के कमरे, जनोपयोगी स्थलों, अनुषंगी और सहायक प्रणालियों (जैसे पानी और संपीड़ित हवा) के लिए विशेष और विस्तृत आवश्यकताओं को विकसित किया जाएगा।

23.3.3 संसाधित होने वाली पौधों की विशेषताओं के लिए उचित सफाई विधियों का चयन करने में सावधानी बरती जाएगी। पानी के साथ सूखे पौधों की सामग्री को धोना आमतौर पर अनुचित होता है। जब उन्हें साफ करना आवश्यक होता है, तो एक वायु डस्टर या वायु शॉवर नियोजित किया जाएगा। ऐसे मामलों में जब सफाई के लिए पानी या अन्य उचित एजेंटों (जैसे कीटाणुशोधक) में पौधों की सामग्री का विसर्जन अपरिहार्य है (उदाहरणार्थ संदिग्ध कोलिफॉर्म बैक्टीरिया को खत्म करने के लिए), इसे न्यूनतम रखा जाएगा।

23.3.4 विभिन्न प्रजातियों और किस्मों, या विभिन्न पौधों के हिस्सों से पौधों की सामग्रियों की उपस्थिति को प्रदूषण से बचाने के लिए पूरे उत्पादन प्रक्रिया के दौरान नियंत्रित किया जाएगा, जब तक कि यह आश्वासन न दिया जाए कि ये सामग्रियां बराबर हैं।

23.3.5 यदि उत्पादन के प्रमुख निर्देशों में समय सीमा निर्दिष्ट की गई है, तो मध्यवर्ती और तैयार उत्पादों की गुणवत्ता सुनिश्चित करने के लिए, इन सीमाओं से अधिक समय नहीं लिया जाएगा। उपचारात्मक गतिविधि के लिए ज़िम्मेदार घटकों के बारे में जितना कम ज्ञात है, उतनी ही अधिक सख्ती से इस नियम का पालन किया जाएगा। हालांकि, समय सीमाएं लक्ष्य मान प्राप्त करने के लिए प्रसंस्करण करते समय अनुपयुक्त हो सकती हैं (उदाहरण के लिए पूर्व निर्धारित लक्षण तक सूखाना) क्योंकि प्रसंस्करण चरणों का पूरा होना इन-प्रोसेस नमूनाकरण और परीक्षण द्वारा निर्धारित किया जाता है।

22.4 बैचों का मिश्रण और मिलावट

22.4.1 ज्ञात चिकित्सकीय गतिविधि के घटकों वाले पादपभेषजीय दवाओं को प्रायः मानकीकृत किया जाता है (यानी ऐसे घटकों की परिभाषित सामग्री में समायोजित)। इस तरह के मानकीकरण को प्राप्त करने के लिए उपयोग की जाने वाली विधियों को दस्तावेजबद्ध किया जाएगा। यदि इन उद्देश्यों के लिए कोई अन्य पदार्थ जोड़ा जाता है, तो यह निर्दिष्ट करना आवश्यक है कि एक सीमा के रूप में, कितनी मात्रा जोड़ा जा सकता है। एक विशिष्ट पौधों की सामग्री के अलग-अलग बैचों को मिलाकर (जैसे सार तत्व निकालने से पहले से पहले) या इसी तरह के पादप पदार्थों के विभिन्न प्रकारों को मिलाना भी स्वीकार्य भी हो सकता है। पता लगाने के लिए रिकॉर्ड्स बनाए रखा जाएगा। मिश्रण प्रक्रिया को पर्याप्त रूप से नियंत्रित और दस्तावेजबद्ध किया जाएगा और जहां मिश्रित स्थापित विनिर्देशों के अनुरूप मिश्रित बैच का परीक्षण किया जाएगा।

22.4.2 बैच केवल तभी मिश्रित किए जाएंगे जब यह गारंटी दी जा सके कि मिश्रण एकरूप होगा। ऐसी प्रक्रियाओं को अच्छी तरह से प्रलेखित किया जाएगा।

22.4.3 हर्बल दवाओं के आउट-ऑफ-विनिर्देश बैच विनिर्देशों को पूरा करने के उद्देश्य से अन्य बैचों के साथ मिश्रित नहीं होंगे, ज्ञात फार्मास्यूटिकल चिकित्सीय प्रभाव वाले घटकों की सामग्री के मानकीकरण को छोड़कर। मिश्रण में शामिल प्रत्येक बैच को एक स्थापित प्रक्रिया का उपयोग करके निर्मित किया जाएगा और मिश्रण के पहले उचित विनिर्देशों को पूरा करने के लिए व्यक्तिगत रूप से परीक्षण किया जाएगा और पाया जाएगा।

22.4.4 जहां सामग्री के विशेष भौतिक गुण महत्वपूर्ण हैं, ब्लेंडिंग संबंधी संचालन संयुक्त बैच की समानता दिखाने के लिए मान्य किए जाएंगे। प्रमाणीकरण में महत्वपूर्ण विशेषताओं (जैसे कण आकार वितरण, बल्क घनत्व और टैप घनत्व) का परीक्षण शामिल होगा जो मिश्रण प्रक्रिया से प्रभावित हो सकते हैं।

22.4.5 मिश्रित बैच की समाप्ति तिथि मिश्रण में सबसे पुराने बैच के निर्माण की तारीख के अनुसार चुनी जाएगी।

23. गुणवत्ता नियंत्रण की अच्छी पद्धतियां

23.1 सामान्य

23.1.1 गुणवत्ता नियंत्रण इकाइयों के कर्मियों को पादपभेषजीय में आवश्यक विशेषज्ञता होगी ताकि उन्हें पहचान परीक्षण करने और मिलावट, फंगल विकास या संक्रमण की उपस्थिति और पौधों की सामग्री के सामान में एकरूपता की कमी को पहचानने में सक्षम बनाया जा सके।

23.1.2 पौधों की सामग्री, पौधों से तैयार पदार्थों और तैयार पादप उत्पादों का गुणवत्ता नियंत्रण उनकी गुणवत्ता स्थापित करेगा, लेकिन प्रत्येक घटक का नियंत्रण नहीं अभिप्रेत है।

23.2 नमूनाकरण

चूंकि पौधों की सामग्री अलग-अलग पौधों और / या एक ही पौधे के विभिन्न हिस्सों का समग्र रूप होती है और इस प्रकार विषमता का एक तत्व होता है, इसलिए आवश्यक विशेषज्ञता वाले कर्मियों द्वारा विशेष सावधानी के साथ नमूनाकरण किया जाएगा।

23.3 परीक्षण

23.3.1 पौधों की सामग्री, पौधों के पदार्थ और तैयार हर्बल उत्पादों की पहचान और गुणवत्ता का परीक्षण किया जाएगा।

23.3.2 पादप सामग्री, पौधों के पदार्थ (सार तत्वों सहित) और तैयार उत्पादों को निम्नानुसार वर्गीकृत किया जा सकता है:

- (क) सक्रिय घटक की पहचान की जाती है, और इसी तरह के रूप में इनका मात्रा निर्धारण किया जा सकता है;
- (ख) गतिविधि में योगदान करने वाले घटकों का मुख्य समूह (यानी ज्ञात चिकित्सीय गतिविधि वाले घटक) ज्ञात हैं और कुल (जैसे सुगंधित तेल) के रूप में मात्राबद्ध किया जा सकता है या समूह से संबंधित प्रतिनिधि पदार्थ (जैसे फ्लैवोनोइड्स) का उपयोग करके गणना की जा सकती है।
- (ग) पूर्व की पहचान नहीं की गई है और / या मात्रात्मक नहीं है, लेकिन मार्कर पदार्थ हैं;
- (घ) अन्य, जहां मात्रा (यानी एक घटक की एक निश्चित मात्रा के लिए विनिर्देश) लागू या व्यवहार्य नहीं है।

23.3.3 पहचान विधियां इस पर आधारित हो सकती हैं:

- शारीरिक और, यदि लागू हो, मैक्रोस्कोपिक (ऑर्गेनोप्टिक) और माइक्रोस्कोपिक परीक्षण;
- क्रोमैटोग्राफिक प्रक्रियाएं (टीएलसी, एचपीएलसी, एचपीटीएलसी या गैस तरल क्रोमैटोग्राफी (जीएलसी)), स्पेक्ट्रोमेट्रिक तकनीक (पराबैंगनी-दृश्य (यूवी-वीआईएस), आईआर, परमाणु चुंबकीय अनुनाद (एनएमआर), एमएस); और / या
- रासायनिक प्रतिक्रिया।

23.3.4 पहचान परीक्षण विधियां पौधों की सामग्री, पदार्थ या तैयार उत्पाद के लिए विशिष्ट होंगी और आदर्श रूप से आवश्यक पौधों की सामग्री और संभावित विकल्प या मिलावटी पदार्थों के बीच भेदभाव करने में सक्षम होंगे। समूहों (ए) और (बी) के लिए उपयोग की जाने वाली पहचान विधियां सक्रिय सक्रिय अवयवों का पता लगाने में सक्षम होंगी और कम से कम मुख्य सामग्री लेबल पर बताई जाएगी। समूह (सी) के लिए, विश्लेषणात्मक प्रक्रिया विशिष्ट घटकों, यदि कोई हो, पर आधारित होगी।

23.3.5 तुलनात्मक परीक्षणों में उपयोग के लिए पौधों की सामग्री के संदर्भ नमूने उपलब्ध कराए जाएंगे, उदाहरण के लिए दृश्य और सूक्ष्म परीक्षा और क्रोमैटोग्राफी।

23.3.6 समूह (ए) और (बी) के सदस्यों के लिए ज्ञात सक्रिय घटकों का मात्रात्मक निर्धारण समूह (सी) के सदस्यों के मार्करों के लिए आवश्यक है।

23.3.7 पौधों की सामग्री, तैयारी और तैयार उत्पादों के लिए गुणवत्ता नियंत्रण विधियों का विकास और निष्पादन उपधारा 15.1 (निर्दिष्टीकरण) के अनुरूप होगा। दिए गए विश्लेषक की विशेषता वाले टेस्ट और गुणवत्ता आवश्यकताओं का चयन किया जाएगा।

23.3.8 विशेष रूप से समूह (डी) में पौधों की सामग्री के लिए और ऐसे सामग्रियों वाले तैयार उत्पादों के लिए, विशेषता क्रोमैटोग्राम (और / या फिंगरप्रिंट क्रोमैटोग्राम) लागू हो सकते हैं। इन तरीकों का उपयोग करके यह सुनिश्चित हो सकता है कि उत्पादन की समूची प्रक्रिया के दौरान मुख्य घटकों का आसानी से अनुकरण किया जा सकता है। सावधानी जरूरी है, हालांकि, पौधों सामग्री की हर डिलीवरी के लिए और पौधों के पदार्थ (सार तत्वों सहित) के प्रत्येक बैच में आंतरिक या बाह्य कारकों के कारण रासायनिक संरचनाओं में अंतरों के परिणामस्वरूप थोड़ा अलग क्रोमैटोग्राम / फिंगरप्रिंट होंगे।

23.4 स्थिरता अध्ययन

- 23.4.1 यदि पौधे की सामग्री या पादपभेषजीय पदार्थ के लिए समाप्ति तिथि दी जाती है, तो निर्दिष्ट भंडारण स्थितियों के तहत प्रस्तावित शेल्फ जीवन का समर्थन करने के लिए कुछ स्थिरता डेटा उपलब्ध होगा। तैयार उत्पादों के लिए प्रस्तावित शेल्फ जीवन का समर्थन करने के लिए स्थिरता डेटा हमेशा आवश्यक होता है। (मार्गदर्शन दस्तावेज़ संदर्भ)
- 23.4.2 तैयार फाइटोफार्मास्यूटिकल उत्पादों में कई पौधों की सामग्री या पौधों के पदार्थ हो सकते हैं, और अक्सर प्रत्येक सक्रिय घटक की स्थिरता निर्धारित करता संभव नहीं होता है। इसके अलावा, क्योंकि पौधों की सामग्री को पूरी तरह से, सक्रिय घटक के रूप में माना जाता है, ज्ञात चिकित्सीय गतिविधि वाले घटकों की स्थिरता का निर्धारण मात्र आमतौर पर पर्याप्त नहीं होगा। क्रोमैटोग्राफी पौधों की सामग्री में निहित जैविक रूप से सक्रिय पदार्थों के जटिल मिश्रण के भंडारण के दौरान होने वाले परिवर्तनों का पता लगाने की अनुमति देता है। जहां तक संभव हो, यह दिखाया जाएगा, उदा. उचित विशेषताओं / फिंगरप्रिंट क्रोमैटोग्राम की तुलना करके कि पहचान की गई सक्रिय घटक (यदि कोई है) और पौधों की सामग्री या तैयार उत्पाद में मौजूद अन्य पदार्थ इसी तरह स्थिर हैं और उनकी सामग्री परिभाषित सीमाओं के भीतर पूरे अवशेष के अनुपात के रूप में होती है।
- 23.4.3 स्थिरता अध्ययन के लिए प्रयुक्त उंगली चिह्न विधि ठीक गुणवत्ता नियंत्रण प्रयोजन के लिए प्रयुक्त की जाने वाली विधि के समान ही होगी।
- 23.4.4 अभिज्ञात सक्रिय संघटक के लिए, ज्ञात थेराप्यूटिक कार्यक्रमलाप और मार्कर तत्व जोकि ऐसे की सामान्य विधि में व्यापक तौर पर प्रयोग में लाए जाते हैं और भौतिक तथा संवेदी अथवा अन्य उपयुक्त परीक्षण प्रयोग में लाए जाएं।
- 23.4.5 तैयार उत्पादों की शेल्फ-लाइफ के निर्धारण के लिए उप-धारा 18 (विशिष्टियां) में अन्य परीक्षणों पर भी विशेष बल दिया जाना चाहिए जैसेकि नमी की मात्रा, जैव-संदूषण और सामान्य खुराक नियंत्रण परीक्षण।
- 23.4.6 परिरक्षकों और स्थिरकों की निगरानी की जानी चाहिए। जब इनका प्रयोग नहीं किया जाता हो, यह सुनिश्चित करने के लिए वैकल्पिक परीक्षण किए जाएं कि उत्पाद अपनी शेल्फ-लाइफ का स्वः परिरक्षक है।
- 23.4.7 स्थिरता अध्ययन के लिए प्रयुक्त नमूनों को बेचने वाले डिब्बों में भंडारित किया जाए।
- 23.4.8 सामान्यता अवसान तिथि की पुष्टि करण के लिए पहले तीन वाणिज्यिक उत्पादन बैच को स्थिरता निगरानी कार्यक्रम में शामिल किया जाएगा।
- तथापि, जहां पायलट बैचों सहित पूर्व अध्ययन का डाटा दर्शाता है कि उत्पाद कम-से-कम दो वर्षों के लिए स्थिर रहने की प्रत्याशा है वहां तीन से कम बैचों को प्रयोग में लाया जा सकता है। परीक्षण बारंबारता का हर्बल चिकित्सीय उत्पादों की विशिष्टताओं पर निर्भर करता है और इसका निर्धारण मामला-दर-मामला आधार पर किया जाएगा।
- 23.4.9 चल रहे स्थिरता अध्ययन के प्रोटोकॉल का प्रलेखन किया जाएगा। इसमें सामान्यता हर वर्ष एक बैच स्थिरता निगरानी कार्यक्रम में शामिल किया जाएगा।

23.5 पैकिंग सामग्री और लेबलिंग

- 23.5.1 सभी पैकिंग सामग्री जैसे कि बोटलें और अन्य सामग्री का समुचित भंडारण किया जाएगा। पैकिंग सामग्री का प्रयोग और जारी करने पर पर्याप्त नियंत्रण रखा जाएगा ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि गलत लेबल और कार्टनों का प्रयोग न हो।
- 23.5.2 उत्पादों को पैक करने से पूर्व सभी डिब्बों और संवरणों को पूरी तरह से साफ और सुखाया जाएगा।
- 23.5.3 लेबल (अथवा पैक में डाले गए) पर पर्याप्त सूचना होनी चाहिए ताकि प्रयोक्ता को उत्पाद के अवयवों (ब्रांड नाम के अलावा, यदि कोई हो), संकेतक और क्रियाएं, प्रयोग के लिए निर्देश, सावधानियां और प्रतिकूल प्रतिक्रिया यदि कोई हो तथा अवसान तिथि की जानकारी मिले।

- 23.5.4 तैयार पौध उत्पादों में कई पौध सामग्री हो सकती है और/अथवा पौध साधन रचना (प्लांट प्रीपेरेशन) जब तक कि अन्यथा पूर्ण औचित्य न हो, हर्बल संघटक का पूर्ण प्रमाणात्मक संयोजन उत्पाद लेबल पर उल्लिखित होना चाहिए। यदि यह संभव न हो तो कम-से-कम मुख्य संघटक को लेबल पर दर्शाया जाना चाहिए जबकि पूर्ण गुणवत्तामक संयोजन पैकिंग निवेशन में दर्शाया जा सकता है।
- 23.5.5 पौध सामग्री में सक्रिय संघटक के गुणात्मक तथा प्रमाणात्मक विवरण तथा पौध साधन रचना को निम्नलिखित रीति से दर्शाया जा सकता है।
- 23.5.5.1 पौध सामग्री तथा पौध साधन रचना जिसमें चूर्ण अथवा पॉऊडर पौध सामग्री शामिल:
- क. पौध सामग्री की मात्रा का उल्लेख अवश्य किया जाना चाहिए अथवा यदि ज्ञात थेराप्यूटिक सक्रिय तत्व अभिज्ञात नहीं है, पौध सामग्री/हर्बल साधन रचना की मात्रा का उल्लेख किया जाना चाहिए; अथवा
 - ख. पौध सामग्री/हर्बल साधन रचना की मात्रा की रेंज दी जानी चाहिए जो ज्ञात थेराप्यूटिक सक्रियता की परिभाषित तत्व मात्रा के समनुरूप हो।
- 23.5.5.2 सोपान द्वारा उत्पादित और साधन रचना जो सीमा से अधिक हो जाता है, तो घोल की प्रकृति और सघनता तथा सार की भौतिक स्थिति दी जानी चाहिए। इसके अलावा निम्नलिखित भी दर्शाए जाने चाहिए :
- क. यदि घटक की थेराप्यूटिक सक्रियता ज्ञात न हो तो फाइटोफार्मास्यूटिकल सामग्री तथा फाइटोफार्मास्यूटिकल साधन रचना का अनुपात या सामान मात्रा का उल्लेख किया जाना चाहिए (यह वसा या आवश्यक तेलों पर लागू नहीं होता); अथवा
 - ख. अगर घटक की थेराप्यूटिक सक्रियता ज्ञात नहीं है तो फाइटोफार्मास्यूटिकल साधन रचना की मात्रा की रेंज ज्ञात थेराप्यूटिक सक्रियता घटक की परिभाषित मात्रा के तदनुरूपी दर्शायी जाए।
- 23.5.6 किसी घोले अथवा घोल मिश्रण तथा सार की भौतिक स्थिति की संरचना को अभिज्ञात किया जाना चाहिए।
- 23.5.7 यदि हर्बल साधन रचना विनिर्माण के दौरान कोई अन्य पदार्थ जोड़ा जाता है ताकि ज्ञात थेराप्यूटिक सक्रियता घटक के स्तर का समायोजन किया जा सके या फिर किसी अन्य प्रयोजन के लिए जोड़े गए पदार्थ (थो) को इसी प्रकार या फिर "अन्य संघटक" के तौर पर वर्णित किया जाएगा और विशुद्ध सार को "सक्रिय संघटक" वर्णित किया जाएगा। तथापि, जहां उसी सार वाले विभिन्न बैचों में ज्ञात थेराप्यूटिक सक्रियता के तत्वों को समायोजित करने के लिए या परिभाषित विषय वस्तु या फिर किसी अन्य प्रयोजन से प्रयोग में लाया जाता है तो अंतिम मिश्रण को विशुद्ध सार माना जाएगा तथा इसे यूनिट फार्मूले में "सक्रिय संघटक" के रूप में सूचीबद्ध किया जाएगा।

भाग VII

मानवों पर नैदानिक परीक्षण के लिए अन्वेषक फार्मास्यूटिकल उत्पादों के विनिर्माण हेतु विशिष्ट अपेक्षाएं

नोट: फार्मास्यूटिकल उत्पादों के लिए उत्कृष्ट विनिर्माण परिपाटियां: मुख्य सिद्धांत, जैसा कि इस अनुसूची के भाग 1 में दिया गया है, नैदानिक परीक्षण के लिए अन्वेषक फार्मास्यूटिकल उत्पादों के निर्माण के लिए, आवश्यक परिवर्तन सहित पालन किया जाएगा। इन आवश्यकताओं के अतिरिक्त, निम्नलिखित विशिष्ट आवश्यकताओं का भी पालन किया जाएगा :-

1. सामान्य महत्व

- 1.1 अनुसूची एम का यह भाग भारत में फार्मास्यूटिकल उत्पादों पर नैदानिक परीक्षणों के लिए अच्छे नैदानिक व्यवहार (जीसीपी) संबंधी दिशा-निर्देशों और भाग-1 में निर्दिष्ट जीएमपी के सामान्य सिद्धांतों का अनुपूरक है। अन्वेषक उत्पादों को तैयार करने के लिए नैदानिक अध्ययनों के चरण-1 या चरण-2 या चरण-3 में जीएमपी सिद्धांतों को लागू करना आवश्यक है।

- 1.1.1 अन्वेषणात्मक उत्पादों के बीच और बैचों में अनुकूलता आश्वासन हेतु नैदानिक परीक्षणों की विश्वस्तता सुनिश्चित की जा सकती है।
- 1.1.2 अन्वेषणात्मक उत्पाद और भविष्य के वाणिज्यिक उत्पादों की अनुकूलता सुनिश्चित करने हेतु नैदानिक परीक्षण की क्षमता और विक्रय हेतु उत्पाद की सुरक्षा सुसंगत है।
- 1.1.3 नैदानिक परीक्षणों के व्यक्तियों को विनिर्माण त्रुटियों (विसंक्रमण, संदूषण और क्रॉस संदूषण, मिक्स-अप, गलत लेबलिंग इत्यादि) के कारण खराब उत्पादों, अथवा घटिया गुणवत्ता की शुरूआती सामग्री और संयोजनों से संरक्षित करना।
- 1.1.4 विनिर्माण प्रक्रिया के सभी परिवर्तनों का प्रलेखन करना।
- 1.2 इस संदर्भ में नैदानिक परीक्षण के लिए उपयुक्त खुराक का चयन करना महत्वपूर्ण है। जबकि यह स्वीकार्य है कि शुरूआती परीक्षणों (चरण-I या चरण-II) में खुराक अनुमानित अंतिम सूत्र (फॉर्मूलेशन) से काफी भिन्न हो सकती है (उदा. एक टैबलेट के बजाए एक कैप्सूल), निर्णायक (पाईवोटल) चरण-III के अध्ययनों में यह प्रक्षेपित वाणिज्यिक प्रस्तुति के समान होगा; अन्यथा इन परीक्षणों से आवश्यक रूप से यह सिद्ध नहीं होगा कि विपणित उत्पाद कारगर और सुरक्षित है।
- 1.3 यदि नैदानिक और वाणिज्यिक खुराक के रूपों में महत्वपूर्ण अंतर हैं, तो लाइसेंसिंग प्राधिकरणों को डेटा प्रस्तुत किया जाएगा ताकि यह दिखाया जा सके कि अंतिम खुराक का रूप फार्म जैव उपलब्धता और स्थिरता के मामले में है, जो नैदानिक परीक्षणों में उपयोग किया जाता है। प्रक्रियाओं में बदलाव, स्केलिंग-अप, अन्य विनिर्माण स्थलों आदि में स्थानांतरण के बाद अंतिम विनिर्माण विधियों को फिर से सत्यापित किया जाना चाहिए।
- 1.4 यह दस्तावेज़ विशेष रूप से उन विधियों को संबोधित करता है जो अन्वेषक उत्पादों के लिए भिन्न हो सकती हैं, जिन्हें आम तौर पर एक सेट दिनचर्या के अनुसार निर्मित नहीं किया जाता है, और संभवतः नैदानिक विकास के शुरूआती चरणों के दौरान अपूर्ण रूप से वर्णित किया जा सकता है।

2. गुणवत्ता आश्वासन

- 2.1 फार्मास्यूटिकल उत्पादों के गुणवत्ता आश्वासन को इस अनुसूची के भाग 1 में विस्तार से परिभाषित किया गया है और उस पर चर्चा की गई है।
- 2.2 चरण-III नैदानिक अध्ययनों में खुराक के रूपों की गुणवत्ता का नियमित रूप से विनिर्मित उत्पादों के समान स्तर पर ही विशेषता का चित्रण किया जाएगा एवं आश्वासन दिया जाएगा। निर्माता द्वारा डिजाइन, स्थापित और सत्यापित गुणवत्ता आश्वासन प्रणाली को जीएमपी सिद्धांतों को ध्यान में रखते हुए लिखित रूप में वर्णित किया जाएगा कि वे इस प्रक्रिया के संचालन के लिए लागू हैं। यह प्रणाली निर्माण और परीक्षण स्थल (जैसे शिपमेंट, स्टोरेज, कभी-कभी अतिरिक्त लेबलिंग) के बीच इंटरफेस को भी कवर करेगी।

3. वैधीकरण

- 3.1 विपणन प्राधिकार के लिए प्राप्त न किए गए अन्वेषणात्मक उत्पादों के लिए कुछ उत्पादन प्रक्रियाओं को नियमित उत्पादन संचालन के लिए आवश्यक सीमा तक मान्य नहीं किया जा सकता है। विकास के दौरान उत्पाद विनिर्देश और विनिर्माण निर्देश भिन्न हो सकते हैं। विनिर्माण संचालन में इस बड़ी हुई जटिलता के लिए एक अत्यधिक प्रभावी गुणवत्ता आश्वासन प्रणाली की आवश्यकता होती है।
- 3.2 जीवाणु रहित उत्पादों के लिए, आवश्यक नसबंदी उपकरणों के प्रमाणीकरण की डिग्री में कोई कमी नहीं होगी। बैच आकार छोटा होने पर एसेप्टिक प्रक्रियाओं का सत्यापन विशेष समस्याएं पेश करता है, क्योंकि भरी हुई इकाइयों की संख्या प्रमाणीकरण कार्य के लिए पर्याप्त नहीं हो सकती है। भराई और सीलिंग, जो अक्सर हाथ से की जाती है, स्टेरिलिटी के रखरखाव से समझौता कर सकती है। इसलिए पर्यावरणीय निगरानी के लिए बहुत ध्यान दिया जाना होगा।

4. शिकायतें

- 4.1 किसी शिकायत के जवाब में की गई किसी भी जांच के निष्कर्ष पर निर्माता और प्रायोजक (यदि अलग हो) के बीच या निर्माण के लिए जिम्मेदार व्यक्तियों और संबंधित नैदानिक परीक्षण के लिए जिम्मेदार लोगों के बीच चर्चा की जाएगी ताकि परीक्षण और उत्पाद विकास संबंधी कारण निर्धारित करने के लिए, और किसी भी आवश्यक सुधारात्मक कार्रवाई करने के लिए किसी भी संभावित प्रभाव का आकलन किया जा सके।

5. प्रत्याहार (वापस लेना)

- 5.1 जीएमपी पर मार्गदर्शिका में वर्णित किए अनुसार रिकॉल करने के लिए जिम्मेदार व्यक्ति (ओं) के अलावा प्रायोजक, अन्वेषक और मॉनिटरकर्ता द्वारा रिकॉल प्रक्रियाओं को समझा जाएगा।

6. कार्मिक

- 6.1 हालांकि हो सकता है कि संलिप्त कर्मचारियों की संख्या कम हो, लोगों को उत्पादन और गुणवत्ता नियंत्रण के लिए जिम्मेदार के रूप में अलग से नामित किया जाएगा। सभी उत्पादन संचालन स्पष्ट रूप से अभिज्ञात जिम्मेदार व्यक्ति के नियंत्रण में किए जाएंगे। विकास और उत्पादन और गुणवत्ता नियंत्रण में संलिप्त, कार्मिकों को जीएमपी के सिद्धांतों के बारे में निर्देशित किए जाने की आवश्यकता है।

7. परिसर और उपस्कर

- 7.1 अन्वेषणात्मक उत्पादों के विनिर्माण के दौरान, एक ही परिसर में एक ही समय में विभिन्न उत्पादों को हैंडल किया जा सकता है और यह क्रॉस-संदूषण सहित संदूषण के सभी जोखिमों को खत्म करने की आवश्यकता पर बल देता है। मिक्स-अप से बचने के लिए लाइन क्लीयरेंस पर विशेष ध्यान दिया जाएगा। क्रॉस-संदूषण को रोकने के लिए वैधीकृत सफाई प्रक्रियाओं को पालन किया जाएगा।
- 7.2 विशिष्ट उत्पादों के उत्पादन के लिए, समर्पित और आत्मनिर्भर सुविधाओं के स्थान पर अभियान कार्य स्वीकार्य हो सकता है, क्योंकि सामग्रियों की विषाक्तता पूरी तरह से ज्ञात नहीं हो सकती है, सफाई का विशेष महत्व है; और विभिन्न सफाई वाले अभिकर्मकों में अनुद्रव्यों और उत्पाद की घुलनशीलता का ध्यान रखा जाएगा।

8. सामग्री**8.1 प्रारंभिक सामग्री**

- 8.1.1 उत्पादन की स्थिरता प्रारंभिक सामग्री की गुणवत्ता से प्रभावित हो सकती है। उनके भौतिक, रासायनिक और जब उपयुक्त हो, तो सूक्ष्मजैविक गुणों को परिभाषित किया जाएगा, उनकी विशिष्टियों का प्रलेखन किया जाएगा, और नियंत्रित किया जाएगा। मौजूदा सार-संग्रह मानक, जब उपलब्ध हो, पर विचार किया जाएगा। ज्ञान की वर्तमान स्थिति को देखते हुए सक्रिय अवयवों के लिए विनिर्देश यथा संभव व्यापक होंगे। सक्रिय और गैर-सक्रिय दोनों सामग्रियों के लिए विनिर्देशों का समय-समय पर पुनःमूल्यांकन किया जाएगा।
- 8.1.2 सक्रिय और गैर-सक्रिय अवयवों के साथ-साथ पैकेजिंग सामग्री की गुणवत्ता पर विस्तृत जानकारी उपलब्ध होगी ताकि इसे पहचानना संभव हो और आवश्यकतानुसार, उत्पादन में किसी भिन्नता की अनुमति दी जा सके।
- 8.1.3 विश्लेषणात्मक प्रयोजनों के लिए रासायनिक और जैविक संदर्भ मानक।
- 8.1.4 विख्यात स्रोतों के संदर्भ मानकों का उपयोग किया जाएगा, यदि उपलब्ध हो; अन्यथा सक्रिय घटक के लिए अन्वेषणात्मक फार्मास्युटिकल के उत्पादक द्वारा या उस निर्माण में प्रयुक्त सक्रिय घटक के उत्पादक द्वारा संदर्भ पदार्थ (थॉ) के रूप में तैयार, परीक्षण और जारी किया जाएगा।
- 8.1.5 नैदानिक परीक्षणों के लिए संदर्भ उत्पादों पर लागू सिद्धांत
- 8.1.6 अध्ययन में जिस एक अन्वेषणात्मक उत्पाद की तुलना किसी मार्केट उत्पाद से की जाती है, संदर्भ उत्पादों की अखंडता और गुणवत्ता सुनिश्चित करने के लिए कदम उठाए जाएंगे (अंतिम खुराक फॉर्म, पैकेजिंग सामग्री,

भंडारण की स्थिति इत्यादि)। यदि उत्पाद में महत्वपूर्ण परिवर्तन किए जाने हैं, तो ऐसा डेटा उपलब्ध होगा (जैसे कि स्थिरता, तुलनात्मक विघटन पर) जो दर्शाए कि ये परिवर्तन, उत्पाद की मूल गुणवत्ता विशेषताओं को प्रभावित नहीं करते।

9. प्रलेखन

9.1 विनिर्देशों (प्रारंभिक सामग्री, प्राथमिक पैकेजिंग सामग्री, मध्यवर्ती और थोक उत्पादों और तैयार उत्पादों के लिए), मास्टर सूत्र और प्रसंस्करण और पैकेजिंग निर्देशों को एक जांच उत्पाद के विकास में नए अनुभव के परिणामस्वरूप अक्सर बदला जा सकता है। प्रत्येक नया संस्करण नवीनतम डेटा को ध्यान में रखेगा और पिछले संस्करण का संदर्भ शामिल करेगा ताकि पता लगाना सुनिश्चित हो सके। परिवर्तनों की तर्कसंगतता का पता लगाया जाए और रिकॉर्ड किया जा सके।

9.2 नैदानिक परीक्षण की समाप्ति या बंद होने के बाद, या अन्वेषणात्मक उत्पाद की मंजूरी के बाद बैच प्रसंस्करण और पैकेजिंग रिकॉर्ड कम से कम 2 वर्षों तक रखा जाएगा।

9.3 प्रायोजक इकाइयों की एक निश्चित संख्या की पैकेजिंग और/या उनके प्रसंस्करण और/या उनके शिपिंग का अनुरोध कर सकता है। यह प्रायोजक द्वारा केवल एक अन्वेषणात्मक उत्पाद के विनिर्माता को दिया जा सकता है। यह लिखित में होगा (हालांकि इस इलेक्ट्रॉनिक माध्यमों द्वारा प्रेषित किया जा सकता है), किसी भी अस्पष्टता और औपचारिक रूप से अधिकृत से बचने के लिए पर्याप्त सटीक होगा और अनुमोदित उत्पाद विशिष्ट फाइल का संदर्भ लें (नीचे देखें)।

9.4 उत्पाद विशिष्ट फाइल (लें)

9.4.1 एक उत्पाद विनिर्देश फाइल (या फाइलों) में प्रसंस्करण, पैकेजिंग, गुणवत्ता नियंत्रण परीक्षण, बैच रिलीज, भंडारण की स्थिति और/या शिपिंग पर विस्तृत लिखित निर्देशों का मसौदा तैयार करने के लिए आवश्यक जानकारी होगी। यह इंगित करेगी कि कैसे बैच जारी करने के लिए अधिकृत व्यक्ति के रूप में नामित या प्रशिक्षित किया गया है। उसे लगातार अद्यतन किया जाएगा और साथ ही पिछले संस्करणों के लिए उपयुक्त रूप से पता लगाना भी सुनिश्चित किया जाएगा।

9.5 विनिर्देश

9.5.1 विनिर्देशों के विकास में, विशेष ध्यान उन विशेषताओं पर दिया जाएगा जो दवा उत्पादों की प्रभावकारिता और सुरक्षा को प्रभावित करती हैं, अर्थात्:

- चिकित्सकीय या एकल खुराक की शुद्धता: समरूपता, सामग्री एकरूपता।
- खुराक रूप से सक्रिय अभिकर्मकों का निर्गमन: विघटन समय, आदि
- अनुमानित स्थिरता, यदि आवश्यक हो, त्वरित परिस्थितियों में, प्रारंभिक भंडारण की स्थिति और उत्पाद का शेल्फ जीवन।

9.5.2 इसके अतिरिक्त, पैकेज का आकार परीक्षण की आवश्यकताओं के लिए उपयुक्त होगा।

9.5.3 उत्पाद के चयन के विकास के साथ विनिर्देशों में परिवर्तन हो सकते हैं। हालांकि, परिवर्तन जिम्मेदार व्यक्ति द्वारा अधिकृत लिखित प्रक्रिया के अनुसार किए जाएंगे और स्पष्ट रूप से दर्ज किए जाएंगे। विनिर्देश सभी उपलब्ध वैज्ञानिक डेटा, मौजूदा अत्याधुनिक प्रौद्योगिकी, और नियामक और फार्माकोपियल आवश्यकताओं पर आधारित होंगे।

9.6 मास्टर सूत्र और प्रसंस्करण निर्देश

9.6.1 इन्हें अनुभव के अनुसार बदला जा सकता है, लेकिन स्थिरता पर किसी भी संभावित असर के लिए अनुमति और समग्र रूप से, तैयार उत्पादों के बैचों के बीच जैव-समानता की अनुमति होनी चाहिए। परिवर्तन एक जिम्मेदार व्यक्ति द्वारा अधिकृत लिखित प्रक्रिया के अनुसार किए जाएंगे और स्पष्ट रूप से दर्ज किए जाएंगे।

- 9.6.2 हो सकता है कि उत्पादन मास्टर फॉर्मूला और प्रक्रमण निर्देशों कभी-कभी आवश्यक न हो लेकिन प्रत्येक विनिर्माण संचालन या आपूर्ति के लिए स्पष्ट और पर्याप्त लिखित निर्देश और लिखित रिकॉर्ड होंगे। नियमित निर्माण में उपयोग किए जाने वाले दस्तावेजों के अंतिम संस्करण की तैयारी के लिए रिकॉर्ड विशेष रूप से महत्वपूर्ण होते हैं।

9.7 पैकेजिंग निर्देश

- 9.7.1 पैकेजिंग प्रचालन की शुरुआत से पूर्व इकाइयों की संख्या को निर्दिष्ट किया जाएगा। गुणवत्ता नियंत्रण करने के लिए जरूरी इकाइयों की संख्या और नैदानिक परीक्षण में इस्तेमाल किए गए प्रत्येक बैच के नमूनों की संख्या को आगे की जांच और नियंत्रण के संदर्भ के रूप में रखा जाना चाहिए। पैकेजिंग और लेबलिंग प्रक्रिया के अंत में समामेलन किया जाएगा।

9.8 लेबलिंग निर्देश

- 9.8.1 लेबल पर प्रस्तुत जानकारी में निम्न शामिल होंगे:
- प्रायोजक का नाम।
 - एक विवरण: "केवल नैदानिक अनुसंधान के उपयोग के लिए"।
 - परीक्षण संदर्भ संख्या।
 - बैच संख्या।
 - रोगी पहचान संख्या।
 - भंडारण की अवस्था।
 - समाप्ति तिथि (माह/वर्ष) या पुनर्परीक्षण की तारीख।
- 9.8.2 अतिरिक्त जानकारी आदेश के अनुसार प्रदर्शित की जा सकती है (जैसे कि खुराक निर्देश, उपचार अवधि और मानक चेतावनियां)। जब ब्लाइंडिंग उद्देश्यों के लिए जब आवश्यक हो, बैच संख्या अलग से प्रदान की जा सकती है। प्रत्येक प्रकार के लेबल की एक प्रति बैच पैकेजिंग रिकॉर्ड में रखी जाएगी।

9.9 प्रक्रमण और पैकेजिंग बैच रिकॉर्ड

- 9.9.1 प्रसंस्करण और पैकेजिंग बैच रिकॉर्ड को परिचालन के क्रम के सटीक रूप से पता लगाने के लिए पर्याप्त विस्तार से रखा जाएगा। उनमें कोई प्रासंगिक टिप्पणी होगी जो उत्पाद के मौजूदा ज्ञान को बढ़ाएगी, विनिर्माण संचालन में सुधार की अनुमति देगी, और उपयोग की जाने वाली प्रक्रियाओं को न्यायसंगत करेगी।

9.10 कोडिंग (या यादृच्छिकरण) प्रणाली

- 9.10.1 पैकेजिंग अन्वेषक उत्पादों में इस्तेमाल किए गए किसी भी यादृच्छिकरण कोड के सृजन, वितरण, हैंडलिंग और प्रतिधारण के लिए प्रक्रिया स्थापित की जाएगी।
- 9.10.2 "ब्लाइंडिंग" उत्पादों की उचित पहचान की अनुमति देने के लिए एक कोडिंग प्रणाली बनाई जाएगी। कोड, यादृच्छिक सूची के साथ, ब्लाइंडिंग के संचालन से पहले उत्पाद की कोड और बैच संख्या के लिए किसी भी आवश्यक ट्रेसिबिलिटी सहित उत्पाद की उचित पहचान की अनुमति देनी चाहिए। कोडिंग प्रणाली में व्यक्तिगत विशेष द्वारा प्राप्त वास्तविक उपचार उत्पाद की पहचान की आपात स्थिति में बिना देरी के अवधारित करने की अनुमति होनी चाहिए।

10 उत्पादन

- 10.1 क्लिनिकल परीक्षणों (विलंबित चरण-II और चरण-III अध्ययन) में उपयोग के लिए लक्षित उत्पाद एक लाइसेंस प्राप्त सुविधा पर यथासंभव निर्मित किए जाएंगे, उदाहरण के लिए:
- (क) एक पॉयलट संयंत्र, मुख्य रूप से प्रक्रिया विकास के लिए उपयोग किया जाता है।

- (ख) एक लघु केन्द्र (कभी-कभी "फार्मोसी" कहा जाता है) कंपनी के पॉयलट संयंत्र और नियमित उत्पादन दोनों से अलग होता है।
- (ग) बड़े बैचों में सामग्री निर्माण के लिए बड़े पैमाने पर उत्पादन लाइन, बनाई जाती है यथा देर से तीसरे विलंबित परीक्षण और प्रथम वाणिज्यिक बैचों के लिए।
- (घ) सामान्य उत्पादन लाइन, लाइसेंस प्राप्त व्यावसायिक बैचों के लिए उपयोग की जाती है, और कभी-कभी अन्वेषक दवाइयों के उत्पादन के लिए यदि संख्या, उदाहरण के लिए आदेशित एम्पयूल, गोलियां या अन्य खुराकों की संख्या काफी बड़ी है।

10.1.1 योजनाबद्ध पूर्ण आकार के बैचों के लिए एक पॉयलट संयंत्र या लघु केंद्र में निर्मित अन्वेषणात्मक दवाइयों के लिए बैच आकार के बीच संबंध, पॉयलट संयंत्र या "फार्मोसी" बैच आकार की मांग के आधार पर और पूर्ण आकार के उत्पादन की उपलब्धता के आधार पर व्यापक रूप से भिन्न हो सकता है।

10.1.2 वर्तमान दिशा-निर्देश पहले और दूसरे प्रकार के लाइसेंस प्राप्त केन्द्रों पर लागू होते हैं। दूसरे प्रकार के केंद्रों में जीएमपी के अनुपालन की आवश्यकता आसान है, क्योंकि प्रकरण के दौरान प्रक्रियाएं निरंतर रखी जाती हैं और प्रक्रिया विकास के प्रयोजन के लिए सामान्य रूप से बदला नहीं जाता है। शेष प्रकार के केंद्रों में फार्मास्युटिकल उत्पादों के लिए सभी जीएमपी नियम लागू होंगे।

10.1.3 प्रशासनिक रूप से विनिर्माता के पास एक और संभावना होती है, अर्थात् अन्वेषणात्मक उत्पादों की तैयारी के लिए अनुबंध करना। तथापि, तकनीकी रूप से, लाइसेंस केन्द्र उपर्युक्त में से एक होगा। अनुबंध को स्पष्ट रूप से नैदानिक परीक्षणों में फार्मास्युटिकल उत्पादों के उपयोग के साथ स्पष्ट रूप से अवश्य बताया जाना चाहिए। अनुबंध पक्षों के बीच पूर्ण परस्पर सहयोग जरूरी है।

10.2 विनिर्माण प्रचालन

10.2.1 विकास चरण के दौरान हमेशा वैधीकरण प्रक्रिया उपलब्ध नहीं हो सकती हैं, जिससे पहले से जान पाना मुश्किल हो जाता है कि कौन से महत्वपूर्ण पैरामीटर और प्रक्रियाधीन नियंत्रण इन मानकों को नियंत्रित करने में सहायक हो सकते हैं। अंतिम उत्पादन पैरामीटर और प्रक्रियाधीन नियंत्रण आमतौर पर समान उत्पादों के अनुभव से हटाए जा सकते हैं। आवश्यक कर्मियों को तैयार करने और उत्पादन में प्राप्त अनुभव को लगातार अनुकूलित करने के लिए प्रमुख कर्मियों द्वारा सावधानीपूर्वक विचार किया जाता है।

10.2.2 जीवाणुरहित अन्वेषणात्मक उत्पादों के लिए, निर्जलीकरण का आश्वासन लाइसेंस प्राप्त उत्पादों के मुकाबले कम नहीं होगा। सफाई प्रक्रियाओं को उचित रूप से सत्यापित किया जाएगा और जांच उत्पाद की विषाक्तता के अपूर्ण ज्ञान के आलोक में डिजाइन किया जाएगा। जहां मिश्रण जैसी प्रक्रियाओं को सत्यापित नहीं किया गया है, अतिरिक्त गुणवत्ता नियंत्रण परीक्षण आवश्यक हो सकता है।

10.3 पैकेजिंग और लेबलिंग

10.3.1 अन्वेषणात्मक उत्पादों की पैकेजिंग और लेबलिंग अधिक जटिल और त्रुटियां अधिक होने की संभावना होती है (जिन्हें पहचानना मुश्किल होता है) जब लाइसेंस प्राप्त उत्पादों की तुलना में "ब्लाइंडिड" लेबल का उपयोग किया जाता है। पर्यवेक्षी प्रक्रियाएं जैसे लेबल समामेलन, लाइन क्लियरेंस, आदि, और गुणवत्ता नियंत्रण कर्मचारियों द्वारा स्वतंत्र जांच तदनुसार तीव्र हो जाएगी।

10.3.2 पैकेजिंग में यह सुनिश्चित किया जाना चाहिए कि मध्यवर्ती गंतव्यों में परिवहन और भंडारण के दौरान अन्वेषणात्मक उत्पाद अच्छी स्थिति में रहे। परिवहन के दौरान बाहरी पैकेजिंग को खोलने या इससे छेड़छाड़ तुरंत पता चल सके।

10.4 अंश प्रचालन

10.4.1 "ब्लाइंडिड" उत्पादों के तैयार करने की प्रक्रिया में नियंत्रण में एक चेक और शामिल किया जाए जो दिखने में ठीक वैसा ही लगे और अन्य भिन्न उत्पाद के साथ उसकी तुलना की जा सके।

11. गुणवत्ता नियंत्रण

- 11.1 चूंकि प्रक्रियाओं को मानकीकृत या पूरी तरह से वैधीकृत नहीं किया जा सकता है, इसलिए यह सुनिश्चित करने के लिए कि प्रत्येक बैच इसके विनिर्देशों को पूरा करे, तैयार उत्पाद का परीक्षण अधिक महत्वपूर्ण है। सामग्री और अन्वेषणात्मक उत्पादों का परीक्षण/विश्लेषण अनुसूची एल1 (जीएलपी) के अनुपालन में होगा।
- 11.2 उत्पाद अवसर दो चरणों में किया जाता है- पैकिंग से पूर्व और बाद में:
- 11.2.1 थोक उत्पाद मूल्यांकन: इसमें उत्पादन परिस्थितियों, इन-प्रोसेसिंग परीक्षण के परिणाम, विनिर्माण प्रलेखन की समीक्षा और उत्पाद विशिष्ट फाइल और आदेश के अनुपालन सहित सभी प्रासंगिक कारकों को शामिल किया जाएगा।
- 11.2.2 तैयार उत्पाद मूल्यांकन: इसमें थोक उत्पाद मूल्यांकन के अलावा, पैकेजिंग स्थितियों सहित सभी प्रासंगिक कारक, इन-प्रोसेसिंग परीक्षण के परिणाम, पैकेजिंग दस्तावेजीकरण की समीक्षा और उत्पाद विशिष्ट फाइल शामिल होंगे।
- 11.3 जहां आवश्यक हो, गुणवत्ता नियंत्रण का उपयोग दिखावट और अन्य भौतिक विशेषताओं, गंध और ब्लाइंडिड अन्वेषणात्मक उत्पादों के स्वाद में समानता को सत्यापित करने के लिए भी किया जाएगा।
- 11.4 उत्पाद के प्रत्येक बैच के नमूने, अध्ययन के लिए इस्तेमाल किए गए प्राथमिक कंटेनर में या प्रासंगिक नैदानिक परीक्षण के समापन या समापन के बाद कम से कम 2 वर्षों के लिए उपयुक्त थोक कंटेनर में रखे जाएंगे। यदि नमूना अध्ययन के लिए इस्तेमाल किए गए पैक में संग्रहीत नहीं किया जाता है, तो उपयोग किए गए पैक में शेल्फ लाइफ को न्यायसंगत सिद्ध करने के लिए स्थिरता डेटा उपलब्ध होगा। उचित रूप से संग्रहीत नमूना, उदाहरणार्थ। एपीआई या दवा पदार्थ, इन-प्रोसेस सामग्री, चरण-1 जांच दवा) जिसे बाद में विश्लेषण के लिए विश्लेषित किया जा सकता है तुलनात्मक उत्पादों को पुनः उत्पन्न करने में महत्वपूर्ण लिंक प्रदान कर सकते हैं।

12. शिपिंग, वापसी और नष्ट करना

- 12.1 अप्रयुक्त उत्पादों की शिपिंग, वापसी और नष्ट करना प्रोटोकॉल में लिखित प्रक्रियाओं के अनुसार किया जाएगा। विनिर्माण संयंत्र के बाहर भेजे गए सभी अप्रयुक्त उत्पादों को, जहां तक संभव हो, निर्माता को वापस या स्पष्ट रूप से परिभाषित निर्देशों के अनुसार नष्ट कर दिया जाएगा।

12.2 शिपिंग

- 12.2.1 अन्वेषणात्मक उत्पादों का प्रायोजक द्वारा दिए गए शिपिंग आदेशों के अनुसार भेज दिया जाएगा।
- 12.2.2 निम्नलिखित दो-चरणों वाली रिलीज प्रक्रिया के बाद, केवल एक शिपमेंट को एक जांचकर्ता को भेजा जाता है (i) गुणवत्ता नियंत्रण ("तकनीकी हरी रोशनी") के बाद उत्पाद भेजना; और (ii) प्रायोजक ("नियामक हरे रंग की रोशनी") द्वारा दिए गए उत्पाद का उपयोग करने का अधिकार। दोनों रिलीज दर्ज की जाएंगी।
- 12.2.3 प्रायोजक यह सुनिश्चित करेगा कि शिपमेंट को प्रोटोकॉल में बताए गए सही एड्रेस्सी (पाने वाले व्यक्ति) द्वारा प्राप्त किया जाएगा और स्वीकार किया जाएगा।
- 12.2.4 निर्माता द्वारा किए गए शिपमेंट की विस्तृत सूची रखी जाएगी, और एड्रेस्सी की पहचान का विशेष उल्लेख किया जाएगा।

12.3 वापसी

- 12.3.1 अन्वेषणात्मक उत्पादों को प्रायोजक द्वारा परिभाषित सहमति शर्तों के तहत वापस किया जाएगा, जैसा कि लिखित प्रक्रियाओं में निर्दिष्ट और अधिकृत कर्मचारियों द्वारा अनुमोदित किया गया हो।
- 12.3.2 वापस किए गए अन्वेषणात्मक उत्पादों को समर्पित क्षेत्र में स्पष्ट रूप से अभिज्ञात और संग्रहीत किया जाएगा। वापस किए गए औषधीय उत्पादों की सूची रिकॉर्ड रखी जाएगी। जांचकर्ता और प्रायोजक की जिम्मेदारियों को जीसीपी के दिशा-निर्देशों में अधिक विस्तार से दर्शाया गया है।

12.4 नष्ट करना

- 12.4.1 प्रायोजक अप्रयुक्त अन्वेषणात्मक उत्पादों को नष्ट करने के लिए जिम्मेदार है, इसलिए प्रायोजक द्वारा पूर्व प्राधिकार के बिना निर्माता द्वारा इसे नष्ट नहीं किया जाएगा। नष्ट करने का कार्य प्रचालन पर्यावरण सुरक्षा आवश्यकताओं के अनुसार किया जाएगा।
- 12.4.2 नष्ट करने का कार्य प्रचालन इस तरह से दर्ज किया जाएगा कि सभी प्रचालन प्रलेखित हैं। रिकॉर्ड, प्रायोजक द्वारा रखा जाएगा।
- 12.4.3 यदि उत्पादों को नष्ट करने का अनुरोध किया गया है, तो निर्माता प्रायोजक को नष्ट करने का कार्य के लिए नष्ट करने का प्रमाण पत्र या रसीद प्रदान करेगा। ये दस्तावेज स्पष्ट रूप से अभिज्ञात बैचों को अनुमति देंगे।

भाग VIII

मौखिक ठोस खुराक के स्प (गोलियां और कैप्सूल) के विनिर्माण के लिए विशिष्ट आवश्यकताएं

नोट: फार्मास्यूटिकल उत्पादों के लिए अच्छी विनिर्माण कार्यप्रणाली: इस अनुसूची के भाग-1 में दिए गए मुख्य सिद्धांतों का मौखिक ठोस खुराक फॉर्म (गोलियों और कैप्सूल) के निर्माण के लिए, आवश्यक परिवर्तनों सहित पालन किया जाएगा। इन आवश्यकताओं के अतिरिक्त, निम्नलिखित विशिष्ट आवश्यकताओं का भी पालन किया जाएगा, अर्थात्: -

1. सामान्य

- 1.1 सूखी सामग्री और उत्पादों की प्रोसेसिंग धूल नियंत्रण और क्रॉस-संदूषण की समस्या पैदा करती है। इसलिए, इन समस्याओं को दूर करने के लिए परिसर और उपस्करों के डिजाइन, रखरखाव और उपयोग में विशेष ध्यान दिया जाना चाहिए। जहां कहीं भी आवश्यक हो, संलग्न धूल नियंत्रण विनिर्माण प्रणाली का अनुसरण किया जाएगा।
- 1.2 जहां भी आवश्यक हो, एयर कंडीशनिंग की स्थापना द्वारा संचालित उत्पादों के लिए उपयुक्त पर्यावरणीय स्थितियां बनायी रखी जाएंगी। प्रभावी वायु निष्कर्षण प्रणाली, अन्य उत्पादों और प्रक्रियाओं के प्रदूषण से बचने के लिए निर्वहन बिंदुओं के साथ प्रदान की जाएगी। धूल रोकने और कारखाने और स्थानीय पर्यावरण संरक्षण के लिए फिल्टर स्थापित किए जाएंगे।
- 1.3 धातु या लकड़ी के कणों द्वारा उत्पाद के बाद के प्रदूषण से सुरक्षा के लिए विशेष देखभाल की जाएगी। धातु डिटेक्टर के उपयोग की सिफारिश की जाती है। लकड़ी के उपस्करों से बचा जाएगा। स्कीन, छलनी, पंच और डाई की प्रत्येक प्रयोग के पहले और बाद में टूट-फूट संबंधी जांच की जाएगी।
- 1.4 सूखे उत्पाद के लिए सभी अवयवों को उपयोग से पूर्व हटा दिया जाएगा जब तक कि इनपुट सामग्री की गुणवत्ता का आश्वासन न मिल जाए। इस तरह की फटकन (सिफ्टिंग) सामान्य रूप से समर्पित क्षेत्रों में की जाएगी।
- 1.5 जहां केन्द्रों को कमरे के बीच में दबाव-अंतर की विशेष पर्यावरणीय परिस्थितियों को प्रदान करने के लिए डिज़ाइन किया गया है, इन शर्तों की नियमित रूप से निगरानी की जाएगी और किसी भी विचलन को उत्पादन और गुणवत्ता, आश्वासन विभागों के ध्यान में तत्काल लाया जाएगा।
- 1.6 किसी भी सामग्री प्रयोग में और सुरक्षा संबंधी सावधानी बरती जानी चाहिए और किसी भी पैकेजिंग उपकरण प्रसंस्करण या अज्ञात पड़ी सामग्री की जांच की जानी चाहिए। यह सुनिश्चित करने के लिए विशेष देखभाल की जाएगी कि किसी भी वैक्यूम, संपीड़ित हवा या वायु निष्कर्षण नोजल को साफ रखा जाए और उपस्कर के किसी भी हिस्से से उत्पाद में लुब्रिकेंट्स का कोई अंश न रहे।
- 1.7 जहां एक ही समय में विभिन्न उत्पादों या क्यूबिक्स में एक से अधिक उत्पाद निर्मित होते हैं, एक बहु-उत्पादक ओएसडी विनिर्माण साइट में, यह सुनिश्चित करने के लिए उपाय किया जाएगा कि धूल, एक क्यूबिकल से दूसरे में जा सके।

- 1.8 सही दिशात्मक वायु संचलन और एक दबाव कैस्केड प्रणाली पार-संदूषण को रोकने में सहायता कर सकती है। दबाव कैस्केड ऐसा होगा कि वायु प्रवाह की दिशा साफ गलियारे से क्यूबिकल में है, जिसके परिणामस्वरूप धूल की रोकथाम हो पाए।
- 1.9 गलियारा की तुलना में क्यूबिकरण में उच्च दबाव बनाए रखा जाएगा और वायुमंडलीय दबाव की तुलना में उच्च दबाव पर क्यूबिकल में बनाए रखा जाएगा।
- 1.10 अत्यधिक शक्तिशाली उत्पादों के लिए दबाव कैस्केड के तहत विनिर्मित किया जाएगा जो वायुमंडलीय दबाव की तुलना में नकारात्मक होगा।
- 1.11 प्रत्येक केन्द्र के लिए दबाव कैस्केड का व्यक्तिगत रूप से उत्पादित किए गए संरक्षण और आवश्यक स्तर के अनुसार मूल्यांकन किया जाएगा।
- 1.12 दबाव कैस्केड डिजाइन को समायोजित करने के लिए भवन संरचना पर विशेष ध्यान दिया जाएगा।
- 1.13 छत और दीवारें, हवा के प्रवेश या निर्गम को सीमित करने के लिए क्लोज़ फिटिंग वाले दरवाजों और सीलबंद प्रकाश फिटिंग होनी चाहिए।
- 1.14 जोखिम विश्लेषण के नतीजे के आधार पर आसन्न कमरों के बीच दबाव अंतर को एक महत्वपूर्ण पैरामीटर माना जा सकता है। आसन्न क्षेत्रों के बीच दबाव अंतर की सीमा ऐसी होगी कि स्वीकार्य ऑपरेटिंग रेंज में ओवरलैप का कोई जोखिम हो, उदाहरण एक कमरे में 5Pa से 15Pa और आसन्न कमरे में 5Pa से 30Pa, जिसके परिणामस्वरूप दबाव कैस्केड विफल होता है, जहां पहला कमरा अधिकतम दबाव सीमा पर होता है और दूसरा कमरा इसकी न्यूनतम दबाव सीमा पर होता है।
- 1.15 कम दबाव अंतर स्वीकार्य हो सकते हैं जब एयरलाक्स (दबाव सिंक या दबाव बुलबुले) का उपयोग क्षेत्रों को अलग करने के लिए किया जाता है।
- 1.16 कमरे की दबाव सहनशीलता के प्रभाव की गणना की जाएगी और इसका ध्यान भी रखा जाएगा।
- 1.17 दबाव नियंत्रण और निगरानी उपकरणों का उपयोग कैलिब्रेटेड और अर्हक होगा। विशिष्टियों के साथ नियमित रूप से अनुपालन सत्यापित किया जाएगा और परिणाम दर्ज किए जाएंगे। दबाव नियंत्रण उपकरणों को जोखिम विश्लेषण द्वारा निर्धारित स्तरों के अनुसार, सेट अलार्म सिस्टम से जोड़ा जाएगा।
- 1.18 जहां, मैनुअल कंट्रोल सिस्टम इस्तेमाल किया जाता है, लगाते समय, निर्धारित बिंदु अंकन के साथ सेट किया जाएगा और तब तक नहीं बदलेगा जब तक कि सिस्टम की अन्य स्थिति बदल न जाए।
- 1.19 एयरलॉक्स, दबाव कैस्केड सिस्टम की स्थापना और रखरखाव और क्रॉस-संदूषण को सीमित करने में महत्वपूर्ण घटक हो सकते हैं।
- 1.20 विभिन्न दबाव कैस्केड वाले एयरलॉक्स में कैस्केड एयरलॉक, सिंक एयरलॉक और बबल एयरलॉक शामिल हैं:
 - कास्केड एयरलॉक: एयरलॉक की एक तरफ उच्च दबाव और दूसरे पर कम दबाव;
 - सिंक एयरलॉक: एयरलॉक में कम दबाव और बाहरी दोनों ओर उच्च दबाव;
 - बबल एयरलॉक: एयरलॉक के भीतर उच्च दबाव और बाहरी दोनों ओर निम्न दबाव
- 1.21 दरवाजे उच्च दबाव वाली ओर खुलेंगे, ताकि कमरे का दबाव दरवाजा बंद करने में सहायता मिले और इसके अलावा स्वयं बंद होने वाले हों। दरवाजे को कम दबाव वाली तरफ खोलने के लिए दरवाजे बंद कर देंगे, दरवाजा बंद रखने के लिए दरवाजे पर स्प्रिंग पर्याप्त होंगे और दरवाजे को खोलने में दबाव अंतर इन्हें खोल नहीं पाएगा। यह इंगित करने का एक तरीका होगा कि क्या एक ही समय में हवाई जहाज़ के दरवाजे खुलते हैं, या वैकल्पिक रूप से इन्हें अंतःस्थापित किया जाएगा। किस दरवाजे को अंतः स्थापित किया जाएगा, यह निर्धारण जोखिम मूल्यांकन अध्ययन का विषय होगा।
- 1.22 केंद्रीय धूल निष्कर्षण प्रणाली को उचित वायु-हैंडलिंग सिस्टम के साथ अंतःस्थापित किया जाएगा ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि वे एक साथ काम करते हैं।

- 1.23 आसन्न क्यूबिकल्स के बीच कक्ष दबाव अंतर, जो सामान्य धूल निष्कर्षण डक्विंग से जुड़े होते हैं, से बचा जाएगा।
- 1.24 हवा धूल निष्कर्षण डक्विंग के माध्यम से प्रवाहित नहीं होनी चाहिए या कमरे से उच्च दबाव के साथ कमरे से हवा डक्विंग में लौटती है (आमतौर पर यह तब होता है जब निष्कर्षण या सिस्टम वापसी प्रणाली कार्य नहीं करते हैं)। सिस्टम विफलता या एयरफ्लो विफलता की स्थिति में विपरीत दिशा में धूल का प्रवाह रोकने के लिए सिस्टम तैयार किए जाएंगे।
- 1.25 कमरे के वास्तविक पूर्ण दबाव को निर्धारित करने के लिए कमरे के दबाव अंतर संकेत निर्दिष्ट किए जाएंगे ताकि कमरे के वास्तविक पूर्ण दबाव को निर्धारित करने के लिए प्रत्येक महत्वपूर्ण कमरे के दबाव को परिवेश दबाव (कमरे के दबाव के अंतर के सारांश द्वारा) पर वापस देखा जा सके। कक्ष दबाव संकेत गेज में एक मापक स्तर होगा जो सटीकता से पढ़ने में सक्षम बनाता है; सामान्य ऑपरेटिंग रेंज, अलर्ट और एक्शन सीमा को संकेत बिंदु पर परिभाषित और प्रदर्शित किया जाएगा। रंग कोडिंग गेज सहायक हो सकता है। कक्ष दबाव संकेत या तो एनालॉग या डिजिटल हो सकता है, और इसे दबाव अंतर या पूर्ण दबाव के रूप में दर्शाया जा सकता है। किसी भी प्रणाली का उपयोग किसी भी आउट-ऑफ-विनिर्देश की स्थिति को आसानी से पहचाना जा सकता है।
- 1.26 सामग्री पास-श्रू-हैच (पीटीएच) या पास बॉक्स (पीबी) का उपयोग दो अलग-अलग क्षेत्रों को अलग करने के लिए भी किया जा सकता है। पीटीएच दो श्रेणियों में आते हैं, अर्थात् एक गतिशील पीटीएच या निष्क्रिय पीटीएच। गतिशील पीटीएच में उनके द्वारा वायु आपूर्ति या निष्कर्षण होता है, और फिर इसे ब्रबल, सिंक या कैस्केड पीटीएच के रूप में उपयोग किया जा सकता है।
- 1.27 जहां उपयुक्त हो, तापमान और सापेक्ष आर्द्रता को नियंत्रित किया जाएगा और निगरानी व रिकॉर्ड किया जाएगा, जहां प्रासंगिक हो, सामग्री और उत्पादों से संबंधित आवश्यकताओं के अनुपालन को सुनिश्चित करने के लिए और जहां आवश्यक हो वहां ऑपरेटर के लिए आरमदायक वातावरण प्रदान किया जाए।
- 1.28 कमरे के अधिकतम और न्यूनतम तापमान और सापेक्ष आर्द्रता उपयुक्त होगी। तापमान और आर्द्रता पर चेतावनी और कार्य-सीमा निर्धारित की जाएगी।
- 1.29 स्वीकार्य न्यूनतम और अधिकतम तापमान के बीच ऑपरेटिंग बैंड, या सहिष्णुता बहुत, करीब नहीं बनाई जाएगी। कड़ी नियंत्रण सहनशीलता को हासिल करना मुश्किल हो सकता है और इससे अनावश्यक संस्थापना और लागत बढ़ेगी।
- 1.30 क्यूबिकल्स, या सूट, जिनमें उत्पादों को कम सापेक्ष नमी में संसाधित किया जाता है उनकी दीवारों और छतें अच्छी तरह से सीलबंद होंगी और उपयुक्त एयरलॉक्स के माध्यम से उच्च सापेक्ष आर्द्रता वाले आसन्न क्षेत्रों से भी अलग किया जाएगा।
- 1.31 नमी प्रवासन को रोकने के लिए सावधानी बरतनी चाहिए जो एचवीएसी सिस्टम पर भार बढ़ाती है।
- 1.32 हवा से नमी को हटाकर या हवा में नमी को जोड़कर आर्द्रता नियंत्रण प्राप्त किया जाएगा।
- 1.33 रेफ्रिजरेटेड डिह्यूमिडिफायर या रासायनिक डिह्यूमिडिफायर के माध्यम से डिह्यूमिडिफिकेशन (नमी हटाने) प्राप्त की जा सकती है।
- 1.34 ह्यूमिडिफायर के आसपास में डक्ट सामग्री से हवा में संदूषण नहीं होना चाहिए जो फिल्टर द्वारा आगे डाउनस्ट्रीम में हटाया नहीं जा सकेगा।
- 1.35 एयर फिल्टर ह्यूमिडिफायर के ठीक नीचे की ओर स्थापित किया जाएगा, क्योंकि फिल्टर पर नमी के कारण जीवाणु पैदा हो सकती हैं।
- 1.36 ठंडी सतहों को, स्वच्छ क्षेत्र या वायु-हैंडलिंग घटकों पर घनत्व को रोकने के लिए इन्सुलेट किया जाएगा।
- 1.37 सापेक्ष आर्द्रता निर्दिष्ट करते समय, संबद्ध तापमान भी निर्दिष्ट किया जाएगा।
- 1.38 सिलिका जेल या लिथियम क्लोराइड के उपयोग वाले रासायनिक ड्रायर स्वीकार्य हैं, बशर्ते कि वे प्रदूषण का स्रोत न बनें।

- 1.39 जहां भी संभव हो, स्रोत पर धूल या वाष्प प्रदूषण हटा दिया जाए। प्वाइंट-ऑफ-यूज निष्कर्षण, यानी जहां तक धूल उत्पन्न होती है, उस बिंदु तक जितना संभव हो सके, नियोजित किया जाएगा। स्पॉट वेंटिलेशन या कैप्चर हुड का उपयोग उपयुक्त रूप से किया जा सकता है।
- 1.40 प्वाइंट-ऑफ-यूज निष्कर्षण या तो एक निश्चित उच्च वेग निष्कर्षण बिंदु या चलने योग्य हुड या एक निश्चित निष्कर्षण हुड के साथ एक आर्टिक्यूलेटेड आर्म के रूप में होगा।
- 1.41 धूल निष्कर्षण डक्विंग को पर्याप्त हस्तांतरण वेग के साथ डिजाइन किया जाएगा ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि धूल दूर हो जाए और डक्विंग में न जमने पाए। यह सुनिश्चित करने के लिए आवधिक जांच की जाएगी कि डक्विंग में धूल पैदा न हो।
- 1.42 आवश्यक अंतरण वेग निर्धारित किया जाएगा: यह धूल के घनत्व पर निर्भर होगा (धूल घनत्व, उच्चतर अंतरण वेग उदाहरणार्थ 15-20 एम/एस) होगा।
- 1.43 एयरफ्लो की दिशा सावधानी से चुनी जाएगी, यह सुनिश्चित करने के लिए कि ऑपरेटर उत्पाद को दूषित नहीं करता है और यह भी कि ऑपरेटर को उत्पाद जोखिम नहीं है।
- 1.44 अकेले प्वाइंट निष्कर्षण आमतौर पर सभी से दूषित पदार्थों की पकड़ के लिए पर्याप्त नहीं होता है और सामान्य दिशात्मक एयरफ्लो का उपयोग कमरे से धूल और वाष्पों को हटाने में सहायता के लिए किया जाएगा।
- 1.45 विशिष्ट रूप से, अशांत वायु प्रवाह के साथ प्रचालित कमरे में, हवा को कमरे के प्रवेश द्वारा दरवाजे पर स्थित छत विसारकों (डिफ्यूज़र्स) से शुरू किया जाएगा और कमरे में एक फ्लशिंग प्रभाव देने के लिए कमरे के पीछे से निष्कर्षण किया जाएगा। कमरों की सही फ्लशिंग एयरफ्लो विज़ुअलाइजेशन, धूम्रपान परीक्षणों से सत्यापित की जा सकती है।
- 1.46 विशेष रूप से हानिकारक उत्पादों से निपटने के दौरान, दास्ताने के बक्से में उत्पादों की हैंडलिंग या बाधा आइसोलेटर प्रौद्योगिकी की उपयोग करने जैसे अतिरिक्त कदमों का उपयोग किया जाएगा।
- 1.47 फार्मास्यूटिकल उपकरण और सुविधाओं जैसे फ्लूइड बेड ड्रायर और टैबलेट-कोटिंग उपकरण और धूल निष्कर्षण प्रणालियों से निकास हवा पर निकास वायु निर्वहन बिंदु, भारी धूल लेते हैं और परिवेशीय प्रदूषण को रोकने के लिए पर्याप्त निस्पंदन प्रदान किए जाएंगे।
- 1.48 जहां पाउडर अत्यधिक शक्तिशाली नहीं होते हैं, धूल निकास प्रणाली पर अंतिम फिल्टर 5 μ के फिल्टर वर्गीकरण के साथ बढ़िया धूल फिल्टर होंगे।
- 1.49 जहां धूल निष्कर्षण प्रणाली से धूल को हटाने के लिए रिवर्स-पल्स धूल कलेक्टरों का उपयोग किया जाता है, वे आम तौर पर एक संपीडित वायु लांस युक्त कट्रिज फिल्टर से लैस होंगे, और एयरफ्लो को बाधित किए बिना निरंतर संचालन में सक्षम होंगे।
- 1.50 मैकेनिकल-शेकर धूल कलेक्टरों का उपयोग उन अनुप्रयोगों के लिए प्रयोग नहीं किया जाएगा जहां कमरे के दबाव में अस्वीकार्य उतार-चढ़ाव से बचने के लिए, लगातार कमरा नियंत्रित होता है, को छोड़कर निरंतर वायु प्रवाह की आवश्यकता होती है।
- 1.51 जब गीले स्क्रबर का उपयोग किया जाता है, तो धूल-घोल को उपयुक्त साधनों से हटा दिया जाएगा, जैसे कि जल निकासी प्रणाली या अपशिष्ट हटाने वाले ठेकेदार।
- 1.52 निष्कासित हवा की गुणवत्ता यह देखने के लिए निर्धारित की जाएगी कि निस्पंदन (फिल्ट्रेशन) दक्षता सभी प्रकार के धूल कलेक्टरों और गीले स्क्रबर के साथ पर्याप्त है या नहीं।
- 1.53 जहां आवश्यक हो, अतिरिक्त निस्पंदन धूल कलेक्टर को नीचे की ओर लगाया जाएगा।
- 1.54 धूल, धूल और प्रदूषण नियंत्रण के लिए सिस्टम को इस तरह से डिजाइन, स्थापित और संचालित किया जाएगा कि वे प्रदूषण या क्रॉस-संदूषित होने के संभावित स्रोत नहीं बनते हैं, उदाहरण के लिए एक निकास-वायु निर्वहन बिंदु एचवीएसी प्रणाली ताजा हवा इनलेट के करीब स्थित हों।
- 1.55 धूल के गीले स्क्रबर या शुष्क रासायनिक स्क्रबर (डीप-बेड स्क्रबर) के माध्यम से हटा दिए जाएंगे।

- 1.56 धुआं हटाने के लिए गीले स्क्रबर आम तौर पर सोखन दक्षता बढ़ाने के लिए अतिरिक्त पानी के विभिन्न रसायनों की आवश्यकता होती है।
- 1.57 डीप-बेड स्क्रबर को सक्रिय कार्बन फिल्टर या दानेदार रासायनिक अवशोषण मीडिया के साथ डिजाइन किया जाएगा। डीप-बेड के स्क्रबर के लिए रासायनिक मीडिया प्रदूषण के उपचार के लिए उत्तम होगा।
- 1.58 हटाए जाने वाले वाष्पों की प्रकार और मात्रा उचित फिल्टर मीडिया को सक्षम बनाने के साथ-साथ निर्धारित किए जाने वाले मीडिया की मात्रा को सक्षम बनाने के लिए भी ज्ञात की जाएगी।
- 1.59 हवा की पुनरावृत्ति के कारण प्रदूषण या क्रॉस-संदूषित (धूएं और वाष्पशील पदार्थों सहित) को कोई खतरा नहीं होगा।
- 1.60 रिटर्न वायु प्रणाली में वायु प्रदूषण के आधार पर पुनः परिचालित हवा का उपयोग करने के लिए स्वीकार्य हो सकता है, बशर्ते कि प्रदूषण को हटाने के लिए आपूर्ति के लिए वायु प्रवाह में एचईपीए फिल्टर स्थापित किए जाएं और इस प्रकार क्रॉस-संदूषित को रोका जा सकेगा।
- 1.61 एचईपीए फिल्टर की आवश्यकता नहीं हो सकती है जहां एयर हैंडलिंग सिस्टम एक उत्पाद सुविधा के लिए है और यह साक्ष्य है कि पार-संदूषण संभव नहीं होगा।
- 1.62 जहां फार्मास्यूटिकल धूल पैदा नहीं होती है जैसे कि द्वितीयक पैकिंग वायु पुनर्संचलन हेतु प्रणाली में एचईपीए फिल्टर की आवश्यकता नहीं होती है।
- 1.63 एचईपीए फिल्टर एयर हैंडलिंग इकाई में स्थित हो सकते हैं या टर्मिनल में रखे जा सकते हैं। जहां एचईपीए फिल्टर को अंततः टर्मिनल पर रखे जाते हैं, वे अधिमानतः लचीली ड्रिफ्टिंग के माध्यम से ड्रिफ्टिंग से जुड़े नहीं होंगे। टर्मिनल फिल्टर के लिए आवश्यक उच्च वायु दाब के कारण; यह कनेक्शन अधिमानतः एक कठोर नलिका कनेक्शन होगा। जहां लचीली ड्रिफ्टिंग का उपयोग किया जाता है, यह जितना संभव हो सके, छोटा हो और ताकि डकट दबाव का सामना कर सके।
- 1.64 अत्यधिक जहरीली प्रक्रियाओं और/या सॉल्वेंट्स या ज्वलनशील वाष्पों से धूल युक्त वायु को कभी भी एचवीएसी प्रणाली में फिर से प्रसारित नहीं किया जाएगा।
- 1.65 पर्याप्त एयरलॉक्स, जैसे कि कर्मियों के हवाई जहाज़ (पीएएल) और/या भौतिक एयरलॉक्स (एमएएल), कमरे और मार्ग बदलना विभिन्न स्वच्छता स्थितियों के बीच पारित होने के लिए प्रदान किया जाएगा। इनमें उपयुक्त से वायु प्रणालियों की आपूर्ति और निष्कर्षण हो।
- 1.66 एयरलॉक्स जैसे क्षेत्र, चेंज रूम, गलियारा इस प्रकार से, डिजाइन किया जाएगा ताकि आवश्यक कैस्केड दबाव हासिल किए जा सकें।
- 1.67 दबाव कैस्केड, वायु प्रवाह दिशाओं और कर्मियों और सामग्रियों के लिए प्रवाह मार्गों को दर्शाते हुए विस्तृत चित्र तैयार कर रखा जाएगा।
- 1.68 जहां संभव हो, कर्मियों और सामग्रियों को उच्च स्वच्छता जोन से निम्न स्वच्छता जोन के नहीं भेजा जाए। (यदि निम्न स्वच्छता जोन से उच्च स्वच्छता जाने में अंतरित किया जाएगा तो अंतरण/विसंदूषण प्रक्रिया का पालन किया जाएगा)।
- 1.69 बदलते कमरे का अंतिम चरण, "आराम से" राज्य में, वही अच्छा विनिर्माण प्रथा वर्गीकरण ग्रेड होगा, जिस क्षेत्र में वह आगे बढ़ता है।

2. फटकना, मिश्रण और दानेदार बनाना—

- 2.1 जब तक एक बंद प्रणाली के रूप में संचालित नहीं किया जाता तो मिश्रण, फटकना और मिश्रण उपकरण धूल निकालने वाले या प्रत्येक ऑपरेशन के लिए समर्पित क्षेत्र में लगाए जाएंगे।
- 2.2 अवांछित सामग्रियों की उपस्थिति के लिए समय-समय पर छानने पर अवशिष्टों की जांच की जाएगी।
- 2.3 प्रत्येक मिश्रण, मिश्रण और सुखाने के लिए समय और तापमान जैसे महत्वपूर्ण ऑपरेटिंग पैरामीटर मास्टर फॉर्मूला में निर्दिष्ट किए जाएंगे, प्रसंस्करण के दौरान निगरानी की जाएगी और बैच रिकॉर्ड में दर्ज की जाएगी।

2.4 फ्ल्यूड-बेड-ड्रायर के लिए लगाए गए फिल्टर बैग का इस्तेमाल विभिन्न उत्पादों के लिए धोए बिना नहीं किया जाएगा, कुछ अत्यधिक शक्तिशाली या संवेदनशील उत्पादों के साथ, केवल एक उत्पाद के लिए विशिष्ट बैग का उपयोग किया जाएगा। सुखाने वाली हवा को फिल्टर किया जाएगा। वायु-इनलेट्स और निकास की करीबी स्थिति के कारण सुखाने वाली हवा में धूल से साइट और स्थानीय पर्यावरण के प्रदूषण को रोकने के लिए कदम उठाए जाएंगे।

2.5 दानाकरण और कोटिंग घोल बनाए जाएंगे और इस प्रकार से इस्तेमाल किए जाएंगे जो प्रदूषण या सूक्ष्मजीव वृद्धि के जोखिम को कम करें।

3. संपीडन (गोलियां)

3.1 क्रॉस संदूषण से बचने के लिए प्रत्येक टैबलेट संपीडन मशीन प्रभावी धूल नियंत्रण सुविधाओं के साथ लैस हो। जब तक कि प्रत्येक मशीन पर एक ही उत्पाद नहीं बनाया जाता है, या जब तक संपीडन मशीन स्वयं संलग्न वायु वातावरण प्रदान नहीं करती है, मशीन अलग क्यूबिकल्स में स्थापित की जाएगी।

3.2 संपीडन मशीनरी पर सामग्री, ग्रेन्युल और टैबलेट के मिश्रण को रोकने के लिए उपयुक्त नैतिक, प्रक्रियात्मक और लेबलिंग व्यवस्था की जाएगी।

3.3 सटीक और कैलिब्रेटेड वजन उपकरण आसानी से उपलब्ध होंगे और टैबलेट वजन भिन्नता की इन-प्रोसेस निगरानी के लिए उपयोग किए जाएंगे। उपयोग की जाने वाली प्रक्रिया-सीमा टैबलेट से निपटने में सक्षम होंगी।

3.4 प्रत्येक संपीडन के शुरू होने पर और संपीडन मशीन में एकाधिक संपीडन बिंदुओं के मामले में गोलियों की पर्याप्त व्यक्तिगत जांच निश्चित अंतराल पर की जाएगी ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि प्रत्येक संपीडन स्टेशन से प्रत्येक टैबलेट या प्रत्येक संपीडन बिंदु से उपयुक्त फार्माकोपियल पैरामीटर के लिए 'रूप-रंग', 'वजन भिन्नता', 'विघटन', 'कठोरता', 'भुरभुरेपन' और 'मोटाई' का निरीक्षण किया गया हो। परिणाम बैच दस्तावेज के हिस्से के रूप में दर्ज किया जाएगा।

3.5 अधिमानतः स्वचालित यंत्र द्वारा गोलियां धूल मुक्त की जाएंगी, और किसी अन्य दोष के अलावा विदेशी सामग्रियों की उपस्थिति के लिए निगरानी रखी जाएगी।

3.6 गोलियां साफ, लेबल वाले कंटेनर में एकत्र की जाएंगी।

3.7 अस्वीकृत या खराब टैबलेट की पहचान कर उन्हें अभिज्ञात कंटेनर में अलग किया जाएगा और बैच विनिर्माण रिकॉर्ड में उनकी मात्रा दर्ज की जाएगी।

3.8 इन-प्रोसेस कंट्रोल को यह सुनिश्चित करने के लिए नियोजित किया जाएगा कि उत्पाद विनिर्देशों के अनुसार बने रहें। संपीडन के दौरान, गोलियों के नमूने 30 मिनट से ज्यादा के नियमित अंतराल पर नहीं लिए जाएंगे ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि इन्हें निर्दिष्ट इन-प्रोसेस विनिर्देशों के अनुपालन में उत्पादित किया जा रहा है। गोलियों को समय-समय पर 'रंग-रूप', 'वजन भिन्नता', 'विघटन', 'कठोरता', 'भुरभुरेपन' और 'मोटाई' की स्नेहन तेल द्वारा प्रदूषण जैसे अतिरिक्त पैरामीटर के लिए भी जांच की जाएगी।

4. कोटिंग (गोलियां)

4.1 सुखाने के प्रयोजनों के लिए कोटिंग पैन को पूरत की गई हवा को हवा और उपयुक्त गुणवत्ता के लिए फिल्टर किया जाएगा। क्षेत्र, उपयुक्त निकास प्रणाली और पर्यावरण नियंत्रण (तापमान, आर्द्रता) उपायों के साथ प्रदान किया जाएगा।

4.2 कोटिंग घोल और संस्पेंशन को नए तरीके से बनाया जाएगा और इस तरह प्रयोग किया जाएगा, जो सूक्ष्मजीव वृद्धि के जोखिम को कम करे। उनकी संश्लिष्ट-रचना और उपयोग दस्तावेज में दर्ज किए जाएंगे।

5. हार्ड जेलाटिन कैप्सूल भरना

5.1 खाली कैप्सूल खोल को 'दवा घटक' के रूप में माना जाएगा और तदनुसार संसंधित किया जाएगा। उन्हें ऐसी स्थितियों के तहत संग्रहीत किया जाएगा जो अत्यधिक गर्मी और नमी के प्रभाव से उनकी सुरक्षा सुनिश्चित करें।

6. मुद्रण (गोलियां और कैप्सूल)

- 6.1 गोलियों और कैप्सूल की, किसी भी छपाई के दौरान उत्पाद मिश्रण से बचने के लिए विशेष देखभाल की जाएगी। जहां एक ही उत्पाद के विभिन्न उत्पाद, या अलग-अलग बैच एक साथ मुद्रित होते हैं, तो प्रचालन पर्याप्त रूप से अलग रहेंगे। इस तरह के मुद्रण के लिए खाद्य ग्रेड, रंग और उपयुक्त मुद्रण स्याही का उपयोग किया जाएगा।
- 6.2 मुद्रण के बाद, टैबलेट और कैप्सूल पैकेजिंग या बिक्री के लिए रिलीज करने से पूर्व गुणवत्ता नियंत्रण द्वारा अनुमोदित किए जाएंगे।

7. पैकेजिंग (स्ट्रिप और ब्लिस्टर)

- 7.1 स्वाचालित टैबलेट और कैप्सूल गिनती, स्ट्रिप और ब्लिस्टर पैकेजिंग उपकरण का उपयोग करते समय ध्यान रखा जाएगा ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि नए पैकेजिंग ऑपरेशन शुरू होने से पहले सभी 'खराब' गोलियां, कैप्सूल या पैकेजिंग ऑपरेशन से फॉयल हटा दिया जाएंगे। टैबलेट या कैप्सूल के नए बैच को संभालने से पहले उपकरणों की एक स्वतंत्र लेखबद्ध जांच होगी।
- 7.2 अनकों गोलियों के क्रॉस-संदूषित होने के जोखिम को कम करने के लिए डिज़ाइन किए गए उपकरणों पर पैक की जाएंगी। जब शक्तिशाली टैबलेट या बीटा लैक्टम युक्त गोलियां पैक की जा रही हो। इस तरह की पैकेजिंग एक अलग क्षेत्र में की जाएगी।
- 7.3 मशीन से बाहर आने वाले स्ट्रिप्स का निरीक्षण, गलत मुद्रण से, कहीं पन्नी, गायब गोलियों और अनुचित सीलिंग जैसे दोषों के लिए किया जाएगा।
- 7.4 एकता स्ट्रिप्स और ब्लिस्टर पैकेजिंग प्रत्येक जेबी स्ट्रिप और ब्लिस्टर की रिकॉर्ड बनाए रखने के रिसाव प्रमाण की सुनिश्चित करने के लिए समय-समय पर वैक्यूम परीक्षण किया जाएगा और इसका रिकॉर्ड रखा जाएगा।

भाग IX**मौखिक तरल पदार्थ के विनिर्माण के लिए विशिष्ट आवश्यकताएं****(सिरप, इलीक्सिर, इमल्शन और सस्पेंशन)**

नोट: फार्मास्यूटिकल उत्पादों के लिए अच्छे विनिर्माण प्रक्रिया: इस अनुसूची के भाग-1 में दिए गए मुख्य सिद्धांतों का पालन (सिरप, इलीक्सिर, इमल्शन और सस्पेंशन) के निर्माण के लिए, परिवर्तन के साथ किया जाएगा। इन आवश्यकताओं के अतिरिक्त, निम्नलिखित विशिष्ट आवश्यकताओं का भी पालन किया जाएगा, अर्थात्:

1. सिद्धांत

सिरप, इलीक्सिर, इमल्शन और सस्पेंशन, माइक्रोबियल और विनिर्माण के दौरान अन्य संदूषण के लिए अतिसंवेदनशील हो सकते हैं। इसलिए किसी भी संदूषण को रोकने के लिए विशेष उपाय किए जाने चाहिए।

2. भवन और उपस्कर

- 2.1 मौखिक तरल पदार्थ के विनिर्माण के अनुरूप परिसर और उपस्करों को डिजाइन, निर्माण और रखरखाव किया जाएगा। विनिर्माण क्षेत्र का ले-आउट और डिज़ाइन क्रॉस-संदूषितता और मिल जाने के जोखिम को कम करना संभव हो पाएगा।
- 2.2 उत्पाद को संदूषण से बचाने के लिए प्रसंस्करण और हस्तांतरण की अवरूद्ध प्रणाली का उपयोग करने की सिफारिश की जाती है। उत्पादन क्षेत्र जहां उत्पादों या अनावृत्त स्वच्छ कंटेनर रखे जाते हैं, आमतौर पर फिल्टर की गई हवा के साथ प्रभावी रूप से हवादार हो।
- 2.3 विनिर्माण क्षेत्र में डबल दरवाजों के साथ एयरलॉक सुविधा वाला प्रवेश होगा। इसे 'फ्लाई कैचर' और/या 'एयर पद' के उपयोग से बनाया जाए।
- 2.4 ड्रेनेज पर्याप्त आकार का मक्खी रोधी और इसमें पर्याप्त ट्रेप हों और डिजाइन वापसी प्रवाह को रोक सके। सफाई और कीटाणुनाशन की सुविधा के लिए नालियां खांचेदार होनी चाहिए।

- 2.5 उत्पादन क्षेत्र को प्रत्येक उत्पादन प्रक्रिया के बाद में साफ और स्वच्छ किया जाएगा।
- 2.6 टैंक, कंटेनर, पाइप कार्य और पंप इस तरह से डिज़ाइन और स्थापित किए जाएंगे ताकि उन्हें आसानी से साफ और स्वच्छ किया जा सके। उपस्कर डिज़ाइन, अवशिष्ट सूक्ष्मजैव वृद्धि या क्रॉस-संदूषण के संचयन को रोकने के लिए हो।
- 2.7 स्टेनलेस स्टील या किसी अन्य उपयुक्त सामग्री का उपयोग उत्पादों के सीधे संपर्क में आने वाले उपस्करों के कुछ हिस्सों के लिए किया जाएगा। शीशे के उपकरणों का उपयोग न्यूनतम होगा।
- 2.8 कंटेनरों, क्लोजरों और ड्रॉपरो की सफाई के लिए उच्च दबाव हवा, पानी और भाप जेटों से सुसज्जित उपयुक्त मशीनों/उपकरणों की व्यवस्था की जाएगी।
- 2.9 बल्क टैंकों में प्राप्त सामग्रियों की गुणवत्ता को बल्क भंडारण टैंक में स्थानांतरित करने से पहले चेक किया जाएगा।
- 2.10 पाइपलाइनों के माध्यम से सामग्री को स्थानांतरित करते समय देखभाल की जाएगी ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि उन्हें उनके सही गंतव्य पर पहुंचाया जा सके।
- 2.11 इस्तेमाल किया जाने वाला फर्नीचर चिकना, धोने योग्य और स्टेनलेस स्टील या किसी अन्य उपयुक्त सामग्री से बना हो जो स्क्रेच रोधी, धोने योग्य और चिकना हो।

3. विशुद्ध जल

- 3.1 विशुद्ध पानी की रासायनिक और सूक्ष्मजैव गुणवत्ता की नियमित रूप से निर्दिष्ट निगरानी की जाएगी। सूक्ष्मजैव मूल्यांकन में रोगजनकों की अनुपस्थिति के लिए परीक्षण शामिल होगा और 100 सीएफयू/एमएल से अधिक नहीं होगा।
- 3.2 शुद्ध जल प्रणाली के प्रचालन और रखरखाव के लिए एक लिखित प्रक्रिया होगी। पुनरावृत्ति, यूवी उपचार का उपयोग, गर्मी और स्वच्छता अभिकर्मकों के साथ उपचारित जैसे, उचित तरीकों के साथ माइक्रोबियल प्रसार के जोखिम के निवारण के लिए देखभाल की जाएगी। जल प्रणाली की किसी भी रासायनिक स्वच्छता के बाद, यह सुनिश्चित करने के लिए कि सफाई करने वाले अभिकर्मक को प्रभावी ढंग से हटा दिया गया है, फ्लशिंग किया जाएगा।

4. विनिर्माण

- 4.1 विनिर्माण कर्मियों को जहां भी आवश्यक हो, उत्पाद की संदूषितता को रोकने के लिए गैर फाइबर शेडिंग कपड़े पहनने चाहिए।
- 4.2 टाट की बोरियां या लकड़ी के पैलेट जिनकी रेशे छोड़ने की संभावना है ऐसी सामग्री उस क्षेत्र में नहीं ले जाई जायेगी जहां उत्पादों या साफ-कंटेनर रखे जाते हैं।
- 4.3 फिलिंग के दौरान समुचित स्टिरर के प्रयोग से इमल्सीफायर और सस्पेंशन के उपयोग द्वारा इमल्शन की एकरूपता बनाए रखने पर ध्यान दिया जाएगा। प्रक्रियाओं को मिलाने और भरने की प्रक्रिया विनिर्दिष्ट की जाए और निगरानी रखी जाए। भरते समय और भरने की प्रक्रिया में और किसी भी बाधा के कारण और प्रक्रिया के अंत में यह सुनिश्चित करने के लिए कि भरने की प्रक्रिया के दौरान उत्पादित समान रूप से समरूप है, भरने के बाद, भरने की प्रक्रिया की शुरुआत में विशेष ध्यान दिया जाएगा।
- 4.4 प्राथमिक पैकेजिंग क्षेत्र में वायु आपूर्ति होगी जो स्तर-3 फिल्टर के माध्यम से फिल्टर की जाती है (पुनः परिचालित प्लस परिवेश वायु पर उत्पादन, उत्पादन सुविधा, जहां पार-संदूषण की संभावना मौजूद है: प्राथमिक प्लस, माध्यमिक प्लस तृतीयक फिल्टर (उदारण के लिए 779 जी4 प्लसएफ 8 प्लसईएन 1822 एच13 फिल्टर) (पूर्ण ताजा हवा प्रणाली के लिए, बिना पुनर्संचालन के, जी 4 और एफ 8 या एफ 9 फिल्टर स्वीकार्य हैं)। क्षेत्र तापमान 30 डिग्री सेंटीग्रेड से अधिक नहीं होगा।
- 4.5 जब बल्क उत्पाद तुरंत पैक नहीं किया जाता है, तो स्टोरेज और स्टोरेज की अधिकतम अवधि मास्टर फॉर्मूला में निर्दिष्ट की जाएगी। बल्क चरण में किसी उत्पाद के संग्रहण समय की अधिकतम अवधि सम्यापित की जाएगी।

भाग X**सामयिक उत्पादों के निर्माण के लिए विशिष्ट आवश्यकताएं अर्थात् बाहरी तैयारी
(क्रीम, मरहम, पेस्ट, इमल्शन, लोशन, सॉल्यूशंस, डस्टिंग पाउडर और समान उत्पाद)**

नोट: फार्मास्यूटिकल उत्पादों के लिए अच्छे विनिर्माण प्रक्रिया: इस अनुसूची के भाग 1 में दिए गए मुख्य सिद्धांतों का विषय सामयिक उत्पादों यानी बाहरी तैयारी (क्रीम, मरहम, पेस्ट, इमल्शन, लोशन, सॉल्यूशंस, डस्टिंग) के निर्माण के लिए, परिवर्तन के साथ किया जाएगा। बाहरी अनुप्रयोगों के लिए उपयोग किए जाने वाले पाउडर और समान उत्पाद। इन आवश्यकताओं के अतिरिक्त, निम्नलिखित विशिष्ट आवश्यकताएं भी पालन की जाएंगी, अर्थात्: -

1. उस क्षेत्र के प्रवेश द्वारा जहां सामयिक उत्पादों का निर्माण किया जाता है, एक उपयुक्त एयरलॉक के माध्यम से होगा। एयरलॉक के बाहर, कीटनाशकों को संस्थापित किया जाए।
 2. इस विनिर्माण क्षेत्र की हवा उपयुक्त फिल्टर के माध्यम से फिल्टर की जाएगी और वातानुकूलित होगी। एचवीएसी प्रणाली लगाई जानी चाहिए।
 3. वाष्प, धूलें, धुआं या फ्लोटिंग धूल कणों को प्रभावी ढंग से हटाने के लिए क्षेत्र उपयुक्त क्षमता के निकास प्रणाली के साथ लगाया जाएगा।
 4. उत्पाद का उपयोग किसी भी विदेशी पदार्थ या स्नेहक से गलती से संदूषित होने से रोकने के लिए डिज़ाइन और रखरखाव किया जाएगा।
 5. उपयोग की जाने वाली प्रक्रिया उपकरण या सामान की सफाई या सूखने की प्रक्रिया में उचित सफाई उपकरण और सामग्री का उपयोग किया जाएगा।
 6. कंपाउंडिंग में इस्तेमाल किया जाने वाला पानी विशुद्ध जल आईपी होगा।
 7. पाउडर, जब भी इस्तेमाल किया जाता है, उपयोग से पहले उपयुक्त ढंग से फटका जाएगा।
 8. वाहनों, पेट्रोलियम जेली जैसे आधार की हीटिंग भाप, गैस, बिजली, सौर ऊर्जा इत्यादि का उपयोग करके उपयुक्त स्टेनलेस स्टील पात्रों में एक अलग मिश्रण क्षेत्र में की जाएगी।
 9. उत्पादों के प्राथमिक पैकेजिंग के लिए एक अलग पैकिंग अनुभाग प्रदान किया जा सकता है।
- * फिर से परिचालित प्लस परिवेश वायु पर उत्पादन, उत्पादन सुविधा, जहां पार-संदूषण की संभवना मौजूद है: प्राथमिक प्लस माध्यमिक प्लस तृतीयक फिल्टर (उदारण के लिए 779 जी4 प्लसएफ 8 प्लसईएन 1822 एच13 फिल्टर) (पूर्ण ताजा हवा प्रणाली के लिए, बिना पुनर्संचालन के, जी 4 और एफ 8 या एफ 9 फिल्टर स्वीकार्य हैं)।

भाग XI**मीटरीकृत-खुराक इनहेलरों के निर्माण के लिए विशिष्ट आवश्यकताएं- (एमडीआई)**

नोट: फार्मास्यूटिकल उत्पादों के लिए अच्छी विनिर्माण प्रक्रिया: इस अनुसूची के भाग 1 में दिए गए मुख्य सिद्धांतों को मीटर्ड-डोज़-इनहेलर्स (एमडीआई) के विनिर्माण के लिए, परिवर्तन के साथ पालन किया जाएगा। इन आवश्यकताओं के अतिरिक्त, निम्नलिखित विशिष्ट आवश्यकताएं भी पालन की जाएंगी, अर्थात्: -

1. सिद्धांत

मीटरिंग वाल्व के साथ इनहेलेशन के लिए दबाव वाले एयरोसोल उत्पादों का विनिर्माण करने के लिए इस फार्मास्यूटिकल फॉर्म की विशेष प्रकृति से उत्पन्न कुछ विशेष प्रावधानों की आवश्यकता होती है। यह उन स्थितियों के तहत होगा जो सूक्ष्मजैविक और कण प्रदूषण को कम करते हैं। वाल्व घटकों की गुणवत्ता का आश्वासन और, समानता के मामले में, समानता के मामले में भी विशेष महत्व है।

वर्तमान में दो सामान्य विनिर्माण और भरने के तरीके हैं:

क) दो शॉट सिस्टम (दबाव भरना)। सक्रिय घटक को उच्च उबलते बिंदु प्रणोदक में निलंबित कर दिया जाता है, खुराक कंटेनर में भर जाती है, वाल्व को सिकोड़ना किया जाता है और निचले उबलते बिंदु प्रणोदक को तैयार उत्पाद बनाने के लिए वाल्व स्टेम के माध्यम से इंजेक्शन दिया जाता है। प्रोपेलेंट में सक्रिय घटक का निलंबन वाष्पीकरण हानि को कम करने के लिए ठंडा रखा जाता है।

ख) एक शॉट प्रक्रिया (ठंडा भरना)। सक्रिय घटक प्रोपेलेंट्स के मिश्रण में निलंबित कर दिया जाता है और या तो उच्च दबाव और/या कम तापमान पर रखा जाता है। सस्पेंशन को सीधे एक शॉट में कंटेनर में भर दिया जाता है।

2. सामान्य

मीटर्ड-डोज-इनहेलर्स का निर्माण उन शर्तों के तहत किया जाएगा जो न्यूनतम माइक्रोबियल और कण प्रदूषण सुनिश्चित करेंगे। घटकों की गुणवत्ता और बल्क उत्पाद की आश्वासन बहुत महत्वपूर्ण है। जहां दवाएं निलंबित राज्य में हैं, निलंबन की एकरूपता स्थापित की जाएगी। जहां तक संभव हो सके एक बंद प्रणाली में निर्माण और भरना होगा।

3. भवन और सिविल कार्य

3.1 उपस्कर और मशीनरी के मूवमेंट के कारण इमारतों, दीवारों और मंजिल में दरारों के जोखिम को कम करने के लिए ठोस नींव पर होनी चाहिए।

3.2 सभी भवनों की सतह अगम्य, सफर और गैर-शेडिंग होगी। फ्लोरिंग निरंतर और मंजिल और दीवार के साथ-साथ दीवार और छत के बीच के कवर के साथ प्रदान की जाएगी। छत ठोस, निरंतर और दीवारों के साथ एक शंकु आगे बढ़ेगी। प्रकाश फिटिंग और एयर-ग्रिल छत के साथ फ्लश किया जाएगा। रखरखाव की आवश्यकता वाली सभी सेवा लाइनों को इस तरह से बनाया जाएगा कि ये उत्पादन क्षेत्र के बाहर से पहुँचने योग्य हैं।

3.3 विनिर्माण क्षेत्र के कर्मियों, कंटेनर तैयारी क्षेत्र, बल्क तैयारी और भरन क्षेत्र, संगरोध क्षेत्र और स्प्रे परीक्षण और पैकिंग क्षेत्रों के लिए परिवर्तन कक्षों में अलग किया जाएगा।

3.4 विनिर्माण और भरने वाले क्षेत्र में प्रवेश करने से पहले ऑपरेटरों के लिए फैक्ट्री कपड़ों से विशेष विभागीय कपड़ों में बदलने के लिए माध्यमिक परिवर्तन कक्ष प्रदान किए जाएंगे।

3.5 हवा से सफाई से पहले घटकों के डी-कार्टूनींग के लिए अलग क्षेत्र प्रदान किया जाएगा।

3.6 निर्माण के लिए प्रयुक्त प्रणोदकों को विनिर्माण क्षेत्र वितरण प्रणाली को 2μ फिल्टर के माध्यम से फिल्टर करके वितरित किया जाएगा। प्रणोदकों के बल्क कंटेनर को विनिर्माण सुविधाओं से दूर, उचित रूप से पहचाना जाएगा।

4. पर्यावरण की स्थिति

4.1 जहां उत्पादों या साफ घटकों का खुलासा किया जाता है, क्षेत्र ग्रेड सी के फिल्टर की गई हवा के साथ आपूर्ति की जाएगी और कर्मियों को एयरलॉक्स के माध्यम से प्रवेश किया जाएगा।

4.2 विनिर्माण क्षेत्र में तापमान और आर्द्रता की आवश्यकताओं का निर्धारण इस प्रकार के उत्पाद और प्रोपेलेंट के प्रकार के आधार पर किया जाएगा। अन्य सहायता क्षेत्रों में तापमान और आर्द्रता के कंफर्ट स्तर के होंगे।

4.3 विनिर्माण क्षेत्र और समर्थन क्षेत्रों के बीच कमरे के दबाव में अंतर होगा और अंतर दबाव 15 पास्कल से कम नहीं होगा, (0.06 इंच या 1.5 मिमी वाटर गेज)।

4.4 पर्यावरणीय परिस्थितियों की निगरानी के लिए एक लिखित अनुसूची होगी। तापमान और आर्द्रता की निगरानी प्रतिदिन की जाएगी।

4.5 ताप वेंटिलेशन और एयर कंडीशनिंग सिस्टम होगा।

5. कपड़े

5.1 विनिर्माण और भरने वाले अनुभाग में कार्मिक गैर-शेडिंग, तंग बुनाई सामग्री से बने उपयुक्त एकल टुकड़े के वस्त्र पहनेंगे। समर्थन क्षेत्रों में कार्मिक स्वच्छ फैक्ट्री वर्दी पहनेंगे।

- 5.2 उपयुक्त सामग्री से बने दस्ताने प्रणोदकों के साथ कोई परस्पर अनुक्रिया नहीं करते हैं, ऑपरेटरों द्वारा विनिर्माण और भराव क्षेत्रों में उपयोग किया जाएगा। अधिमानतः, डिस्पोजेबल दस्तानों का उपयोग किया जाएगा।
- 5.3 जहां भी खतरे मौजूद हैं उपयुक्त विभाग विशिष्ट कर्मियों के लिए सुरक्षात्मक उपकरण जैसे जूते और सुरक्षा चश्मे का उपयोग किया जाएगा।

6. स्वच्छता

- 6.1 एमडीआई विनिर्माण सुविधा की स्वच्छता के लिए लिखित प्रक्रियाएं होंगी। प्रणोदकों के अवशेषों और घाटों को संभालने के लिए विशेष देखभाल की जाएगी।
- 6.2 सफाई के लिए पानी का उपयोग प्रतिबंधित और नियंत्रित किया जाएगा। नियमित रूप से प्रयुक्त कीटाणुनाशक विभिन्न क्षेत्रों को स्वच्छ करने के लिए उपयुक्त हैं। स्वच्छता का रिकॉर्ड रखा जाएगा।

7. उपकरण

- 7.1 विनिर्माण उपकरण क्लोजड प्रणाली का होगा। वेसल्स और आपूर्ति लाइनें स्टेनलेस स्टील की होंगी।
- 7.2 उपयुक्त चेक वजन, स्ट्रे परीक्षण मशीनों और लेबलिंग मशीनों को विभाग में प्रदान किया जाएगा।
- 7.3 सभी उपकरणों की उचित रूप से जांच की जाएगी और उनके प्रदर्शन को प्राप्ति पर और उसके बाद आवधिक रूप से मान्य किया जाएगा।

8. विनिर्माण

- 8.1 एयरोसोल के लिए मीटरिंग वाल्व अधिकांश दवा घटकों की तुलना में अधिक जटिल इंजीनियरिंग वस्तु हैं। निर्दिष्टीकरण, नमूनाकरण और परीक्षण इस स्थिति के लिए उपयुक्त होगा। वाल्व निर्माता की गुणवत्ता आश्वासन प्रणाली की लेखा परीक्षा का विशेष महत्व है।
- 8.2 0.2 μ से अधिक कणों को हटाने के लिए सभी प्रोपेलेंट (उदाहरणार्थ तरल या गैसीय प्रोपेलेंट) फ़िल्टर किए जाएंगे। एक अतिरिक्त निस्पंदन जहां संभव है, भरने से पहले तुरंत वांछनीय है।
- 8.3 मीटर्ड डोज इनहेलर्स के निर्माण के लिए एक अनुमोदित मास्टर फॉर्मूला रिकॉर्ड होगा।
- 8.4 प्राथमिक पैकिंग सामग्री को 0.2 μ फ़िल्टर के माध्यम से फ़िल्टर किए जाने पर कम्प्रेस्ड एयर द्वारा उचित रूप से साफ किया जाएगा। कम्प्रेस्ड एयर की आर्द्रता को उपयुक्तानुसार नियंत्रित किया जाएगा।
- 8.5 वाल्व सावधानी से संभाले जाएंगे और डी-कार्टूनिंग के बाद, इन्हें भरने वाले कमरे में साफ, बंद कंटेनरों में रखा जाएगा।
- 8.6 कंटेनर और वाल्व को उत्पाद के उपयोग के लिए उपयुक्त एक मान्य प्रक्रिया का उपयोग करके साफ किया जाएगा ताकि किसी भी प्रदूषण की अनुपस्थिति सुनिश्चित हो सके जैसे कि फैब्रिकेशन एड्स (जैसे लूब्रिकेंट्स) या अवांछित सूक्ष्मजीवी प्रदूषण। सफाई के बाद, वाल्व को साफ, बंद कंटेनरों और सावधानी बरतने के लिए रखा जाएगा ताकि बाद की हैंडलिंग के दौरान संदूषण न हो, उदाहरण के लिए नमूने लेने के लिए कंटेनर को भरने से पहले एक साफ स्थिति में भरने वाली लाइन या लाइन पर तुरंत साफ किया जाएगा।
- 8.7 सस्पेंशन के लिए, बल्क लगातार जारी रखा जाएगा। भरने की प्रक्रिया में भरने के बिंदु पर सस्पेंशन की एकरूपता सुनिश्चित करने के लिए सावधानी बरतनी होगी।
- 8.8 इन-प्रोसेस नियंत्रणों में कंटेनरों में भरे थोक फॉर्मूलेशन के वजन की आवधिक जांच शामिल होगी। दो शॉट-भरने की प्रक्रिया में (गैसीय भरने के बाद तरल भरना), यह सुनिश्चित किया जाएगा कि वजन संबंधी 100% जांच की जाती है।
- 8.9 भरने के बाद नियंत्रण अनुचित रिसाव की अनुपस्थिति सुनिश्चित करेगा। किसी भी रिसाव परीक्षण को इस तरह से किया जाएगा जिसमें माइक्रोबियल संदूषण या अवशिष्ट नमी न हो।

8.10 भरे कंटेनरों को परीक्षण, लेबलिंग और पैकिंग से पहले लीकिंग कंटेनरों का पता लगाने के लिए निर्माता द्वारा स्थापित उपयुक्त अवधि के लिए संगरोधित किया जाएगा।

9. प्रलेखन

9.1 नियमित उत्तम विनिर्माण प्रथाओं के दस्तावेज के अतिरिक्त, विनिर्माण रिकॉर्ड निम्नलिखित अतिरिक्त जानकारी दर्शाएंगे: -

- (1) विनिर्माण क्षेत्र का तापमान और आर्द्रता।
- (2) फॉर्मूलेशन का आवधिक भरा वजन।
- (3) ऑनलाइन वजन जांच के दौरान रिजेक्शन के रिकॉर्ड्स।
- (4) स्प्रे परीक्षण के दौरान अस्वीकृति के रिकॉर्ड्स।

भाग XII

सक्रिय फार्मास्यूटिकल सामग्री के विनिर्माण हेतु विशिष्ट अपेक्षाएं

नोट: फार्मास्यूटिकल उत्पादों के लिए अच्छी विनिर्माण प्रक्रिया: इस अनुसूची के भाग 1 में दिए गए मुख्य सिद्धांतों को सक्रिय फार्मास्यूटिकल सामग्री के विनिर्माण के लिए पालन किया जाएगा। इन आवश्यकताओं के अतिरिक्त, निम्नलिखित विशिष्ट आवश्यकताएं भी पालन की जाएंगी, अर्थात्: -

1. परिचय

1.1 सामान्य

इस दस्तावेज़ का उद्देश्य गुणवत्ता प्रबंधन के लिए उपयुक्त प्रणाली के तहत सक्रिय फार्मास्यूटिकल अवयवों (एपीआई) के निर्माण के लिए उत्तम विनिर्माण प्रथाओं (जीएमपी) के संबंध में मार्गदर्शन प्रदान करना है। यह ये भी सुनिश्चित करने में मदद करने के लिए है कि एपीआई गुणवत्ता और शुद्धता की आवश्यकताओं को पूरा करती है जिनके लिए वे प्रयोजित हैं या जो होने के लिए बनाया गया है।

इस गाइड में "विनिर्माण" को एपीआई और संबंधित नियंत्रणों की सामग्री, उत्पादन, पैकेजिंग, रीपैकेजिंग, लेबलिंग, रिलेबलिंग, गुणवत्ता नियंत्रण, रिलीज, भंडारण और वितरण की प्राप्ति के सभी प्रचालन को शामिल करने के लिए परिभाषित किया गया है।

1.2 कार्यक्षेत्र

- 1.2.1 यह गाइड तैयार फार्मास्यूटिकल उत्पादों (एफपीपी) में उपयोग के लिए एपीआई के निर्माण पर लागू होता है। यह स्ट्राइल किए जाने वाले एपीआई से ठीक पहले बिंदु तक स्ट्राइल एपीआई के निर्माण पर लागू होता है। स्ट्राइल एपीआई के स्ट्राइलजेशन और एसेप्टिक प्रसंस्करण को इस मार्गदर्शन कवर नहीं किया जाता है, लेकिन स्ट्राइल उत्पादों के लिए जीएमपी दिशानिर्देशों के अनुसार किया जाएगा।
- 1.2.2 इस गाइड में वे एपीआई शामिल हैं जो रासायनिक संश्लेषण, निष्कर्षण, कोशिका संवर्धन या किण्वन द्वारा प्राकृतिक स्रोतों से रिकवरी, या इन प्रक्रियाओं के किसी भी संयोजन द्वारा निर्मित होते हैं।
- 1.2.3 कोशिका संवर्धन या किण्वन द्वारा निर्मित एपीआई के लिए विशिष्ट दिशा-निर्देश धारा 17 में वर्णित है।
- 1.2.4 इस गाइड में सभी टीकों, संपूर्ण कोशिकाओं, संपूर्ण रक्त और प्लाज्मा, रक्त और प्लाज्मा डेरिवेटिव (प्लाज्मा अंशान्कन), और जीन थेरेपी एपीआई शामिल नहीं हैं। तथापि, इसमें वे एपीआई शामिल हैं जो कच्चे माल के रूप में रक्त या प्लाज्मा का उपयोग करके उत्पादित की जाती हैं। ध्यान दें कि कोशिका सबस्ट्रेट्स (स्तनधारी, पौधे, कीट या माइक्रोबियल कोशिकाएं, ऊतक या ट्रांसजेनिक जानवरों सहित पशु स्रोत) और प्रारंभिक प्रक्रिया चरण जीएमपी के अधीन हो सकते हैं लेकिन इस गाइड द्वारा कवर नहीं किए जाते हैं। इसके अलावा, गाइड मेडिकल

गैसों, थोक-पैक एफपीपी, और रेडियोफर्मास्यूटिकल्स के विनिर्देशों के निर्माण और नियंत्रण पहलुओं पर लागू नहीं होता है।

- 1.2.5 धारा 18 में वो मार्गदर्शन शामिल है जो केवल नैदानिक परीक्षणों (जांच औषधीय उत्पादों) के लिए विशेष रूप से एफपीपी के उत्पादन में उपयोग किए गए एपीआई के निर्माण पर लागू होता है।
- 1.2.6 एक "एपीआई प्रारंभिक सामग्री" एक कच्ची सामग्री, मध्यवर्ती, या एक एपीआई है जिसका उपयोग एपीआई के उत्पादन में किया जाता है और इसे एपीआई की संरचना में एक महत्वपूर्ण संरचनात्मक अंश के रूप में शामिल किया जाता है। एक एपीआई शुरू करने वाली वाणिज्य सामग्री हो सकती है, अनुबंध या वाणिज्यिक समझौते के तहत एक या अधिक आपूर्तिकर्ताओं से खरीदी गई सामग्री, या घर में उत्पादित की जा सकती है।
- 1.2.7 एपीआई प्रारंभिक सामग्रियों के आम तौर पर रासायनिक गुण और संरचना होती है। कंपनी उस बिंदु के लिए तर्क को नामित और दस्तावेज करेगी जिस पर एपीआई का उत्पादन शुरू होता है। सिंथेटिक प्रक्रियाओं के लिए, इसे उस बिंदु के रूप में जाना जाता है जिस पर "एपीआई प्रारंभिक सामग्री" प्रक्रिया में दर्ज की जाती है। अन्य प्रक्रियाओं के लिए (जैसे किण्वन, निष्कर्षण या सुद्धीकरण), यह तर्क मामला-दर-मामला आधार पर स्थापित किया जाएगा।
- 1.2.8 तालिका 1 उस बिंदु पर मार्गदर्शन प्रदान करती है जिस पर एपीआई प्रारंभिक सामग्री सामान्य रूप से प्रक्रिया में उतारी की जाती है। इस बिंदु से, इस गाइड में परिभाषित उचित जीएमपी को इन मध्यवर्ती और / या एपीआई विनिर्माण चरणों पर लागू किया जाएगा। इसमें एपीआई की गुणवत्ता को प्रभावित करने के लिए निर्धारित महत्वपूर्ण प्रक्रिया चरणों की मान्यता शामिल होगी। तथापि, यह ध्यान दिया जाएगा कि ये तथ्य कि एक कंपनी एक प्रक्रिया चरण को सत्यापित करने का विकल्प चुनती है, यह आवश्यक नहीं है कि वह कदम महत्वपूर्ण हो।
- 1.2.9 इस दस्तावेज़ में मार्गदर्शन सामान्य रूप से तालिका 1 में स्लेटी रंग में दिखाए गए चरणों पर लागू किया जाएगा। यह ये इंगित नहीं करता है कि दिखाए गए सभी चरणों को पूरा किया जाएगा। एपीआई विनिर्माण में जीएमपी की स्ट्रिंगेंसी बढ़ जाएगी क्योंकि प्रक्रिया शुरूआती एपीआई चरणों से पहले चरण, शुद्धीकरण और पैकेजिंग तक पहुंच जाती है। एपीआई की भौतिक प्रसंस्करण, जैसे कि कण आकार (जैसे मिलिंग और माइक्रोनिजिंग) के ग्रेनुलेशन, कोटिंग या भौतिक मैनिपुलेशन को कम से कम इस गाइड के मानकों के लिए शामिल किया जाएगा।
- 1.2.10 यह जीएमपी गाइड परिभाषित "एपीआई प्रारंभिक सामग्री" के परिचय से पहले चरणों पर लागू नहीं होता है।

तालिका:1

एपीआई विनिर्माण के लिए इस गाइड का अनुप्रयोग

| निर्माण का प्रकार | इस प्रकार के विनिर्माण में प्रयोग किए गए चरणों (स्लेटी में दर्शाया गया) के लिए इस गाइड का अनुप्रयोग | | | | |
|----------------------------------|---|---|---|------------------------|------------------------------|
| रसायनिक विनिर्माण | एपीआई शुरूआतसामग्री का उत्पादन | प्रक्रिया में एपीआई शुरूआती सामग्री का प्रवेश | इंटरमीडिएट्स का उत्पादन | पृथक्कीकरण व शुद्धीकरण | फिजिकल प्रोसेसिंग व पैकेजिंग |
| पशु स्रोतों से प्राप्त एपीआई | अंग, द्रव या ऊतक का संग्रहण | कटिंग, मिक्सिंग तथा/या आरंभिक प्रोसेसिंग | प्रक्रिया में एपीआई शुरूआती सामग्री का प्रवेश | पृथक्कीकरण व शुद्धीकरण | फिजिकल प्रोसेसिंग व पैकेजिंग |
| वनस्पति स्रोतों से प्राप्त एपीआई | वनस्पतियों का संग्रहण | कटिंग व आरंभिक निष्कर्षण | प्रक्रिया में एपीआई शुरूआती | पृथक्कीकरण व शुद्धीकरण | फिजिकल प्रोसेसिंग व |

| | | | सामग्री का प्रवेश | | पैकेजिंग |
|--|---|------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------------|
| एपीआई के रूप में प्रयोग किए गए हर्बल एक्सट्रेक्ट | वनस्पतियों का संग्रहण | कटिंग व आरंभिक निष्कर्षण | | आगे का निष्कर्षण | फिजिकल प्रोसेसिंग व पैकेजिंग |
| कम्मीन्यूटेड या पाउडर्ड हर्ब वाला एपीआई | वनस्पतियों का संग्रहण तथा/या खेती और कटाई | कटिंग/कम्मीन्यूटिंग | | | फिजिकल प्रोसेसिंग व पैकेजिंग |
| जैव प्रौद्योगिकी: किण्वन/कोशिका संवर्धन | मास्टर सेल बैंक तथा वर्किंग सेल बैंक की स्थापना | वर्किंग सेल बैंक का अनुरक्षण | कोशिका संवर्धन तथा/या किण्वन | पृथक्कीकरण व शुद्धीकरण | फिजिकल प्रोसेसिंग व पैकेजिंग |
| एपीआई का उत्पादन करने के लिए "क्लासिकल" किण्वन | सेल बैंक का स्थापना | सेल बैंक का अनुरक्षण | किण्वन में कोशिकाओं का प्रवेश | पृथक्कीकरण व शुद्धीकरण | फिजिकल प्रोसेसिंग व पैकेजिंग |

क यह तालिका आईसीएच हार्मोनिज्ड त्रिपक्षीय दिशा-निर्देश से ली गई है: सक्रिय फार्मास्युटिकल सामग्री क्यू 7। वर्तमान चरण 4 संस्करण, दिनांक 10 नवंबर 2000।

2. गुणवत्ता प्रबंधन

2.1 सिद्धांत

2.1.1 विनिर्माण में शामिल सभी व्यक्तियों की गुणवत्ता के लिए जिम्मेदारी होगी।

2.1.2 प्रत्येक विनिर्माता गुणवत्ता प्रबंधन के लिए एक प्रभावी प्रणाली स्थापित, दस्तावेज और कार्यान्वित करेगा जिसमें प्रबंधन और उपयुक्त विनिर्माण कर्मियों की सक्रिय भागीदारी शामिल है।

2.1.3 गुणवत्ता प्रबंधन के लिए प्रणाली संगठनात्मक संरचना, क्रिया विधियां, प्रक्रियाओं और संसाधनों के साथ-साथ यह सुनिश्चित करने के लिए आवश्यक गतिविधियों को शामिल करेगी कि एपीआई गुणवत्ता और शुद्धता के लिए अपने इच्छित विनिर्देशों को पूरा करेगी। सभी गुणवत्ता से संबंधित गतिविधियों को परिभाषित और प्रलेखित किया जाएगा।

2.1.4 एक गुणवत्ता इकाई होगी जो उत्पादन से स्वतंत्र हो और यह दोनों गुणवत्ता आश्वासन (क्यूए) और गुणवत्ता नियंत्रण (क्यूसी) जिम्मेदारियों को पूरा करती हो। संगठन के आकार और संरचना के आधार पर यह अलग क्यूए और क्यूसी इकाइयों या एकल व्यक्ति या समूह के रूप में हो सकता है।

2.1.5 इंटरमीडिएट्स और एपीआई जारी करने के लिए प्राधिकृत व्यक्तियों को विनिर्दिष्ट किया जाएगा।

2.1.6 सभी गुणवत्ता संबंधी गतिविधियों को उनके किए जाने पर दर्ज किया जाएगा।

2.1.7 स्थापित प्रक्रियाओं से किसी विचलन को लिया और समझाया जाएगा। गंभीर विचलन की जांच की जाएगी, और उसके निष्कर्ष को लिखा जाएगा।

2.1.8 गुणवत्ता इकाई (ओं) द्वारा मूल्यांकन के संतोषजनक समापन से पहले कोई सामग्री जारी या उपयोग नहीं की जाएगी जब तक कि इस तरह के उपयोग की अनुमति देने के लिए उपयुक्त प्रणाली न हो (उदाहरण के लिए धारा 10.20 में वर्णित क्वारंटाइन के तहत रिलीज या मूल्यांकन पूरा होने के बाद लंबित कच्ची सामग्री या मध्यवर्ती का उपयोग)।

2.1.9 नियामक निरीक्षण, गंभीर जीएमपी कमियों, उत्पाद दोष और संबंधित कार्रवाईयों (जैसे गुणवत्ता संबंधी शिकायतों, खंडन और नियामक कार्रवाई) का सामयिक जिम्मेदार प्रबंधन सूचित करने के लिए प्रक्रियाएं मौजूद होंगी।

2.2 गुणवत्ता इकाई के उत्तरदायित्व

2.2.1 गुणवत्ता इकाई सभी गुणवत्ता-संबंधित मामलों में शामिल होगी।

2.2.2 गुणवत्ता इकाई सभी उचित गुणवत्ता संबंधी दस्तावेजों की समीक्षा और अनुमोदन करेगी।

2.2.3 स्वतंत्र गुणवत्ता इकाई (ओं) की मुख्य जिम्मेदारियों को प्रत्यायोजित नहीं किया जाएगा। इन जिम्मेदारियों को लिखित में वर्णित किया जाएगा और इसमें निम्नलिखित शामिल लेकिन इतने तक ही सीमित नहीं होगा:

- (i) सभी एपीआई जारी या अस्वीकृत करना। विनिर्माण कंपनी के नियंत्रण के बाहर उपयोग के लिए इंटरमीडिएट को जारी या अस्वीकृत करना।
- (ii) कच्चे माल, मध्यवर्ती, पैकेजिंग और लेबलिंग सामग्री को जारी करने या अस्वीकृत करने के लिए एक प्रणाली की स्थापना।
- (iii) वितरण के लिए एपीआई जारी करने से पहले के पूर्ण बैच उत्पादन और महत्वपूर्ण प्रक्रिया चरणों प्रयोगशाला नियंत्रण रिकॉर्ड की समीक्षा करना।
- (iv) यह सुनिश्चित करना कि महत्वपूर्ण विचलन की जांच की जाती है और समाधान निकाला जाता है।
- (v) सभी विनिर्देशों और मुख्य उत्पादन निर्देशों को स्वीकृति देना।
- (vi) इंटरमीडिएट्स या एपीआई की गुणवत्ता को प्रभावित करने वाली सभी प्रक्रियाओं को स्वीकृति देना।
- (vii) सुनिश्चित करना कि आंतरिक लेखा परीक्षा (आत्म-निरीक्षण) की जाती है।
- (viii) इंटरमीडिएट और एपीआई संविदा निर्माताओं को मंजूरी देना।
- (ix) उन परिवर्तनों को स्वीकृति देना जो संभावित रूप से मध्यवर्ती या एपीआई की गुणवत्ता को प्रभावित करते हैं।
- (x) सत्यापन प्रोटोकॉल और रिपोर्ट की समीक्षा करना और अनुमोदन देना।
- (xi) सुनिश्चित करना कि गुणवत्ता से संबंधित शिकायत की जांच और समाधान किया जाता है।
- (xii) यह सुनिश्चित करना कि महत्वपूर्ण उपकरणों के अनुरक्षण और जांच करने के लिए प्रभावी प्रणालियों का प्रयोग किया जाता है।
- (xiii) सुनिश्चित करना कि सामग्री का उचित परीक्षण किया गया है और परिणाम की जानकारी दी गई है।
- (xiv) ह सुनिश्चित करना कि एपीआई और / या इंटरमीडिएट्स की पुनःजांच या समाप्ति तिथियों और भंडारण स्थितियों का समर्थन करने के लिए स्थिरता डेटा है।
- (xv) उत्पाद की गुणवत्ता की समीक्षा करना (धारा 2.5 में यथा परिभाषित)।

2.3 उत्पादन संबंधी कार्यकलापों हेतु उत्तरदायित्व

उत्पादन संबंधी कार्यकलापों की जिम्मेदारी लिखित में वर्णित की जाएगी, और इसमें निम्नलिखित शामिल लेकिन इतने तक ही सीमित नहीं होगा:

- (i) लिखित प्रक्रियाओं के अनुसार मध्यवर्ती या एपीआई के उत्पादन के लिए निर्देशों की तैयारी, समीक्षा, अनुमोदन और वितरण करना।
- (ii) एपीआई तैयार करना और, जब उचित हो, तब पूर्ववर्ती निर्देशों के अनुसार मध्यवर्ती।
- (iii) सभी उत्पादन बैच रिकॉर्ड की समीक्षा करना और यह सुनिश्चित करना कि ये पूर्ण और हस्ताक्षरित हैं।
- (iv) यह सुनिश्चित करना कि सभी उत्पादन विचलन को रिपोर्ट और मूल्यांकित किया गया है और उन महत्वपूर्ण विचलनों की जांच की जाती है और निष्कर्ष दर्ज किए जाते हैं।
- (v) यह सुनिश्चित करना कि उत्पादन सुविधा केन्द्र साफ हो और जब उचित कीटाणुरहित किया जाए।
- (vi) यह सुनिश्चित करना कि आवश्यक जांच की जाती है और रिकॉर्ड रखा जाता है।
- (vii) यह सुनिश्चित करना कि परिसर और उपकरण का अनुरक्षण किया जाता है और रिकॉर्ड रखा जाता है।
- (viii) यह सुनिश्चित करना कि सत्यापन प्रोटोकॉल और रिपोर्ट की समीक्षा और अनुमोदन किया गया है।

- (ix) उत्पाद, प्रक्रिया या उपकरण में प्रस्तावित परिवर्तनों का मूल्यांकन करना।
- (x) यह सुनिश्चित करना कि नया और, जब उपयुक्त हो, संशोधित सुविधाएं और उपकरण योग्य हैं।

2.4 आंतरिक लेखा परीक्षा (स्व-निरीक्षण)

- 2.4.1 एपीआई के लिए जीएमपी के सिद्धांतों के अनुपालन को सत्यापित करने के लिए, नियमित आंतरिक लेखा परीक्षा अनुमोदित अनुसूची के अनुसार की जाएगी।
- 2.4.2 लेखापरीक्षा की खोजों और सुधारात्मक कार्यों को दस्तावेज में लिया जाएगा और फर्म के उत्तरदायी प्रबंधन के ध्यान में लाया जाएगा। सहमत सुधारात्मक कार्य समय पर और प्रभावी तरीके से पूरा किए जाएंगे।

2.5 उत्पाद की गुणवत्ता की समीक्षा

- 2.5.1 प्रक्रिया की स्थिरता को सत्यापित करने के उद्देश्य के साथ एपीआई की नियमित गुणवत्ता समीक्षा की जाएगी। ऐसी समीक्षा सामान्यतया वार्षिक रूप से की जाएगी तथा दस्तावेज तैयार किया जाएगा और इसमें कम से कम एक निम्नलिखित समीक्षा शामिल होगी:
 - (i) महत्वपूर्ण इन-प्रोसेस नियंत्रण और महत्वपूर्ण एपीआई परीक्षण परिणाम;
 - (ii) सभी बैच जो स्थापित विशिष्टताओं को पूरा करने में असफल रहे;
 - (iii) सभी महत्वपूर्ण विचलन या गैर-अनुरूपता और संबंधित जांच;
 - (iv) प्रक्रियाओं या विश्लेषणात्मक विधियों में किए गए कोई बदलाव;
 - (v) स्थिरता निगरानी कार्यक्रम के परिणाम;
 - (vi) गुणवत्ता से संबंधित रिटर्न, शिकायतों और खंडन; तथा
 - (vii) सुधारात्मक कार्यों की पर्याप्तता।
- 2.5.2 इस समीक्षा के परिणामों का मूल्यांकन किया जाएगा और यह निर्धारित किया जाएगा कि सुधारात्मक कार्रवाई या कोई पुनर्मूल्यांकन किया जाएगा या नहीं। ऐसी सुधारात्मक कार्रवाई के कारणों का दस्तावेज तैयार किया जाएगा। सहमत सुधारात्मक कार्य समय पर और प्रभावी तरीके से पूरा किए जाएंगे।

3. कार्मिक

3.1 कार्मिक पात्रता

- 3.1.1 इंटरमीडिएट्स और एपीआई का निर्माण और पर्यवेक्षण के लिए उचित शिक्षा, प्रशिक्षण और / या अनुभव द्वारा पात्र कर्मियों की पर्याप्त संख्या होगी।
- 3.1.2 इंटरमीडिएट्स और एपीआई के निर्माण में लगे सभी कर्मियों के उत्तरदायित्व लिखित रूप में निर्दिष्ट होंगे।
- 3.1.3 प्रशिक्षण नियमित रूप से योग्य व्यक्तियों द्वारा आयोजित किया जाएगा और कम से कम, कर्मचारी द्वारा किए जाने वाले विशेष संचालन और जीएमपी को कवर किया जाएगा क्योंकि यह कर्मचारियों के कार्यों से संबंधित है। प्रशिक्षण के रिकॉर्ड्स को रखा जाएगा। प्रशिक्षण को समय-समय पर मूल्यांकन किया जाएगा।

3.2 कार्मिक स्वच्छता

- 3.2.1 कार्मिक उत्तम स्वच्छता और स्वस्थ आदतों का पालन करेंगे।
- 3.2.2 कार्मिक साफ-सुथरे कपड़े पहनेंगे उस विनिर्माण कार्यकलाप की उपयुक्तता के लिए जिसमें वे शामिल हैं और उपयुक्त होने पर ये कपड़े बदल दिए जाएंगे। इंटरमीडिएट्स और एपीआई को संदूषण से बचाने के लिए आवश्यक होने पर अतिरिक्त सुरक्षात्मक परिधान, जैसे सिर, चेहरे, हाथ और हाथ के आवरण, पहने जाएंगे।
- 3.2.3 कार्मिक को इंटरमीडिएट्स या एपीआई के साथ सीधे संपर्क से बचना होगा।
- 3.2.4 धूम्रपान, खाने, पीने, चबाने और भोजन का भंडारण विनिर्माण क्षेत्रों से अलग कुछ निर्दिष्ट क्षेत्रों तक ही सीमित होगा।

3.2.5 संक्रामक बीमारी वाले व्यक्ति या जिनके शरीर की उजागर सतह पर खुले घाव हों वे उन कार्यकलापों में शामिल नहीं होंगे जिसके कारण एपीआई की गुणवत्ता में कमी आ सकती हैं। किसी भी समय किसी भी व्यक्ति को (या तो चिकित्सा परीक्षा या पर्यवेक्षी अवलोकन द्वारा) स्पष्ट बीमारी या खुले घावों के लिए दिखाया जाएगा, उन कार्यकलापों से बाहर रखा जाएगा जहां उनकी स्वास्थ्य स्थिति एपीआई की गुणवत्ता को प्रतिकूल रूप से प्रभावित कर सकती है, जब तक कि स्थिति ठीक नहीं हो जाती है या पात्र मेडिकल कर्मी यह निर्धारित नहीं कर देता कि व्यक्ति के शामिल होने से एपीआई की सुरक्षा या गुणवत्ता खतरे में नहीं आती है।

3.3 परामर्शदाता

3.3.1 इंटरमीडिएट्स या एपीआई के निर्माण और नियंत्रण पर सलाह देने वाले परामर्शदाताओं को उस विषय पर सलाह देने के लिए पर्याप्त शिक्षा, प्रशिक्षण, और अनुभव, या इसमें किसी भी संयोजन की आवश्यकता होगी।

3.3.2 अभिलेखों को नाम, पता, योग्यता और इन परामर्शदाताओं द्वारा प्रदान की जाने वाली सेवा के प्रकार को उल्लिखित करने वाले रिकॉर्ड को रखा जाएगा।

4. बिल्डिंग व सुविधा केन्द्र

4.1 डिजाइन और निर्माण

4.1.1 इंटरमीडिएट्स और एपीआई के निर्माण में उपयोग की जाने वाली इमारतों और सुविधा केन्द्रों को निर्माण के प्रकार और चरण के लिए उपयुक्त सफाई, रखरखाव और संचालन को सुविधाजनक बनाने के लिए स्थित, अभिकल्पित और निर्मित किया जाएगा। संभावित संदूषण को कम करने के लिए भी सुविधा केन्द्रों को डिजाइन किया जाएगा। जहां इंटरमीडिएट्स या एपीआई के लिए सूक्ष्मजीववैज्ञानिक विनिर्देश स्थापित किए गए हैं, वहां सुविधा केन्द्रों को उचित रूप से आपत्तिजनक सूक्ष्मजीववैज्ञानिक दूषित पदार्थों के संपर्क को सीमित करने के लिए भी डिजाइन किया जाएगा।

4.1.2 गड़बड़ी और संदूषण को रोकने के लिए उपकरणों और सामग्रियों के व्यवस्थित रख-रखाव के लिए भवनों और सुविधा केन्द्रों में पर्याप्त जगह होगी।

4.1.3 जहां उपकरण स्वयं (जैसे क्लोज्ड या कंटेन्ट सिस्टम) सामग्री को पर्याप्त सुरक्षा प्रदान करता है, ऐसे उपकरण बाहर रखे जा सकते हैं।

4.1.4 भवन या सुविधा केन्द्रों से सामग्रियों और कर्मियों की आवा-जाही को गड़बड़ी या संदूषण से रोकने के हिसाब से डिजाइन किया जाएगा।

4.1.5 निम्नलिखित कार्यालयों के लिए निहित क्षेत्र या अन्य नियंत्रण प्रणाली होगी:

- (i) प्राप्ति, पहचान, नमूनाकरण, और आने वाली सामग्रियों की संगरोध, लंबित रिलीज या अस्वीकृति;
- (ii) इंटरमीडिएट्स और एपीआई को जारी या अस्वीकार करने से पहले संगरोध;
- (iii) इंटरमीडिएट्स और एपीआई का नमूनाकरण;
- (iv) अस्वीकृत सामग्री के निपटान (जैसे वापसी, पुनःप्रसंस्करण या विनाश) तक संभालना;
- (v) जारी सामग्री का भंडारण;
- (vi) उत्पादन प्रचलन;
- (vii) पैकेजिंग और लेबलिंग प्रचालन; तथा
- (viii) योगशाला प्रचालन।

4.1.6 कर्मियों के लिए पर्याप्त, साफ धुलाई और शौचालय सुविधा केन्द्र प्रदान किए जाएंगे। इन धुलाई सुविधा केन्द्रों को गर्म और ठंडा पानी जो उपयुक्त हो, साबुन या डिटर्जेंट, एयर ड्रायर या एकल उपयोग तौलिए से सुसज्जित किया जाएगा। धुलाई और शौचालय सुविधा केन्द्र अलग-अलग होंगे, लेकिन विनिर्माण क्षेत्रों के लिए आसानी से सुलभ होंगे। उपयुक्त होने पर कपड़े धोने और / या बदलने के लिए पर्याप्त सुविधा केन्द्र प्रदान किए जाएंगे।

- 4.1.7 प्रयोगशाला क्षेत्रों और प्रचालनों को सामान्य रूप से उत्पादन क्षेत्रों से अलग रखा जाएगा। कुछ प्रयोगशाला क्षेत्रों, विशेष रूप से इन-प्रोसेस नियंत्रणों के लिए उपयोग किए जाने वाले, उत्पादन क्षेत्रों में स्थित हो सकते हैं, बशर्ते उत्पादन प्रक्रिया का प्रचालन प्रयोगशाला माप की सटीकता को प्रतिकूल रूप से प्रभावित न करें, और प्रयोगशाला और इसके प्रचालन उत्पादन प्रक्रिया या इंटरमीडिएट या एपीआई को प्रतिकूल रूप से प्रभावित नहीं करते हैं।

4.2 उपयोगिताएँ

- 4.2.1 उत्पाद की गुणवत्ता (जैसे स्टीम, गैस, कम्प्रेस्ड एयर, और हीटिंग, वेंटिलेशन और एयर कंडीशनिंग) पर प्रभाव डालने वाली सभी सुविधाएं योग्यता प्राप्त होगी और उचित निगरानी की जाएगी और सीमा पार होने पर कार्रवाई की जाएगी। इन उपयोगिता प्रणालियों के लिए चित्र उपलब्ध होंगे।
- 4.2.2 पर्याप्त वेंटिलेशन, एयर फिल्ट्रेशन और निकास प्रणाली प्रदान की जाएगी, जहां उचित हो। इन प्रणालियों को संदूषण और क्रॉस-संदूषण होने के जोखिम को कम करने के लिए डिज़ाइन और निर्मित किया जाएगा और विनिर्माण के चरण की उपयुक्तता के लिए वायु दाब, सूक्ष्मजीव (यदि उपयुक्त हो), धूल, आर्द्रता और तापमान के नियंत्रण के लिए उपकरण शामिल होंगे। उन क्षेत्रों पर विशेष ध्यान दिया जाएगा जहां एपीआई पर्यावरण के संपर्क में आती हैं।
- 4.2.3 यदि उत्पादन क्षेत्र में वायु का पुनः प्रसार किया जाता है, तो संदूषण और क्रॉस-संदूषण के जोखिमों को नियंत्रित करने के लिए उचित उपाय किए जाएंगे।
- 4.2.4 स्थायी रूप से स्थापित पाइपवर्क की उचित रूप से पहचान की जाएगी। यह व्यक्तिगत लाइनों, दस्तावेज़ीकरण, कंप्यूटर नियंत्रण प्रणाली, या वैकल्पिक माध्यमों की पहचान करके पूरा किया जा सकता है। मध्यवर्ती या एपीआई के संदूषण के जोखिम को रोकने के लिए पाइपवर्क स्थित होगा।
- 4.2.5 नाली पर्याप्त आकार की होंगी और उचित होने पर बैक-सिफोनेज को रोकने के लिए एक एयर ब्रेक या एक उपयुक्त डिवाइस प्रदान की जाएगी।

4.3 जल

- 4.3.1 एपीआई के निर्माण में उपयोग किए जाने वाले पानी को इसके नियत उपयोग की उपयुक्तता के लिए प्रमाणित किया जाएगा।
- 4.3.2 जब तक कि अन्यथा रूप से स्पष्ट नहीं किया जाता है तब तक कम से कम प्रोसेस वाटर पीने के (पीने योग्य) पानी की गुणवत्ता के लिए डब्ल्यूएचओ दिशानिर्देशों का पालन करेगा।
- 4.3.3 यदि पेयजल (पीने योग्य) एपीआई गुणवत्ता को आश्वस्त करने के लिए अपर्याप्त है, और कड़े रासायनिक और / या सूक्ष्मजीववैज्ञानिक जल गुणवत्ता विनिर्देशों की आवश्यकता होती तो भौतिक और रासायनिक विशेषताओं के लिए उचित विशिष्टताएं, कुल माइक्रोबियल गणना, आपत्तिजनक जीव और / या एंडोटोक्सिन की स्थापना की जाएगी।
- 4.3.4 जहां प्रक्रिया में इस्तेमाल किया जाने वाला पानी निर्माता द्वारा एक योग्य गुणवत्ता प्राप्त करने के लिए ठीक किया जाता है तो उपचार प्रक्रिया का उचित कार्रवाई सीमा के साथ सत्यापन और निगरानी की जाएगी।
- 4.3.5 जहां नॉन-स्टराइल एपीआई का निर्माता या तो इरादा करता है या दावा करता है कि यह एक स्टराइल एफपीपी का उत्पादन करने के लिए आगे प्रसंस्करण में उपयोग के लिए उपयुक्त है, फाइनल आइसोलेसन और शुद्धीकरण चरणों में उपयोग किए जाने वाले पानी की कुल माइक्रोबियल गणना, आपत्तिजनक जीव और एंडोटोक्सिन के लिए निगरानी व नियंत्रण किया जाएगा।

4.4 रोकथाम और नियंत्रण

- 4.4.1 समर्पित उत्पादन क्षेत्र, जिनमें सुविधा केन्द्र, वायु हैंडलिंग उपकरण और / या प्रक्रिया उपकरण शामिल हो सकते हैं, अत्यधिक संवेदनशीलता सामग्री जैसे पेनिसिलिन या साइटोटोक्सिक दवाओं या सेक्स हार्मोन या अनाबोलिक या एंड्रोजेनिक स्टेरॉयड के उत्पादन में नियोजित किए जाएंगे।

- 4.4.2 क्रॉस-दूषितता उदाहरणार्थ एक समर्पित क्षेत्र से दूसरे में स्थानांतरित होने वाले कर्मी या सामग्रियों, को रोकने के लिए उचित उपाय किए जाएंगे और कार्यान्वित किए जाएंगे।
- 4.4.3 एपीआई के उत्पादन के लिए उपयोग की जाने वाली इमारतों और / या उपकरणों का उपयोग करके अत्यधिक जहरीली गैर-भेषज सामग्री के किसी भी उत्पादन से संबंधी कार्यकलाप (वजन, मिलिंग या पैकेजिंग सहित) नहीं किए जाएंगे। इन अत्यधिक जहरीली गैर-भेषज सामग्री का प्रचालन और भंडारण एपीआई से अलग होगा।

4.5 प्रकाश

- 4.5.1 सफाई, रखरखाव और उचित प्रचालन को सुविधाजनक बनाने के लिए सभी क्षेत्रों में पर्याप्त प्रकाश प्रदान किया जाएगा।

4.6 सीवेज और अवशिष्ट

- 4.6.1 इमारतों और आसपास के क्षेत्र में सीवेज अवशिष्ट और अन्य अपशिष्टों (जैसे ठोस पदार्थ, तरल पदार्थ, या विनिर्माण से गैसीय उत्पाद) सुरक्षित रूप से, समय पर और स्वच्छ तरीके से निपटाया जाएगा। अपशिष्ट सामग्री के लिए कंटेनर और / या पाइप अलग से होंगे।

4.7 स्वच्छता और रखरखाव

- 4.7.1 इंटरमीडिएट्स और एपीआई के निर्माण में उपयोग की जाने वाली इमारतों का रख-रखाव अच्छी तरह से किया जाएगा और मरम्मत की जाएगी तथा साफ-सफाई रखी जाएगी।
- 4.7.2 लिखित प्रक्रियाओं को स्थापित किया जाएगा ताकि स्वच्छता के लिए जिम्मेदारी सौंपी जा सके और भवनों और सुविधाओं की सफाई में उपयोग किए जाने वाले सफाई कार्यक्रम, विधियों, उपकरण और सामग्रियों का वर्णन किया जा सके।
- 4.7.3 आवश्यक होने पर उपकरण, कच्ची सामग्रियों, पैकेजिंग या लेबलिंग सामग्रियों, इंटरमीडिएट्स व एपीआई को संदूषण से बचाने के लिए, उपयुक्त कृतक, कीटनाशकों, फंजाईसाइड, फ्यूमिगेटिंग एजेंटों, सफाई और स्वच्छता एजेंटों के उपयोग के लिए लिखित प्रक्रियाएं भी स्थापित की जाएंगी।

5. प्रक्रिया उपकरण

5.1 डिजाइन और निर्माण

- 5.1.1 इंटरमीडिएट्स और एपीआई के निर्माण में उपयोग किए जाने वाले उपकरण उपयुक्त डिजाइन और पर्याप्त आकार के होंगे, और उपयुक्त रूप से इसके इच्छित उपयोग, सफाई, स्वच्छता (जहां उचित) और रखरखाव के हिसाब से स्थित होंगे।
- 5.1.2 उपकरण का निर्माण किया जाएगा ताकि कच्चे माल, मध्यवर्ती या एपीआई से संपर्क करने वाली सतह इंटरमीडिएट्स और एपीआई की गुणवत्ता सरकारी या अन्य स्थापित विनिर्देशों से अलग न हो।
- 5.1.3 उत्पादन उपकरण का उपयोग केवल उसकी क्वालिफाइड ऑपरेटिंग रेंज के भीतर किया जाएगा।
- 5.1.4 प्रमुख उपकरण (जैसे रिएक्टर, स्टोरेज कंटेनर) और इंटरमीडिएट या एपीआई के उत्पादन के दौरान उपयोग की जाने वाली स्थायी प्रसंस्करण लाइनों को उचित रूप से अभिज्ञात किया जाएगा।
- 5.1.5 लुब्रिकेंट्स, हीटिंग फ्लो यूइस या कूलेंट्स जैसे उपकरणों के संचालन से जुड़े किसी भी पदार्थ, इंटरमीडिएट्स या एपीआई से संपर्क नहीं करेंगे ताकि उनकी गुणवत्ता सरकारी या अन्य स्थापित विनिर्देशों से अलग न हो। इस से किसी भी विचलन का मूल्यांकन यह सुनिश्चित करने के लिए किया जाएगा कि सामग्री के उद्देश्य की फिटनेस पर कोई हानिकारक प्रभाव न हो। जहां भी संभव हो, खाद्य ग्रेड लुब्रिकेंट्स और तेल का उपयोग किया जाएगा।
- 5.1.6 जब भी उचित हो क्लोज्ड या कंटेड उपकरण का उपयोग किया जाएगा। जहां खुले उपकरण का उपयोग किया जाता है, या उपकरण खोला जाता है, वहां संदूषण के जोखिम को कम करने के लिए उचित सावधानी बरतनी चाहिए।

5.1.7 मौजूदा चित्रों का एक सेट उपकरण और महत्वपूर्ण संस्थाओं (जैसे उपकरण और उपयोगिता प्रणाली) के लिए रखा जाएगा।

5.2 उपकरण रखरखाव और सफाई

5.2.1 अनुसूची और प्रक्रियाओं (उत्तरदायित्व देने सहित) को उपकरणों के निवारक रखरखाव के लिए स्थापित किया जाएगा।

5.2.2 लिखित प्रक्रियाओं की स्थापना उपकरण की सफाई तथा इंटरमीडिएट्स और एपीआई के निर्माण में उपयोग के लिए इसके अनुवर्ती की रिलीज के लिए की जाएगी। सफाई प्रक्रियाओं में ऑपरेटरों को प्रत्येक प्रकार के उपकरण को पुनरुत्पादित और प्रभावी ढंग से साफ करने में सक्षम बनाने के लिए पर्याप्त जानकारी होगी। इन प्रक्रियाओं में निम्नलिखित शामिल होंगे:

- (i) उपकरणों की सफाई के लिए उत्तरदायित्व देना;
- (ii) सफाई कार्यक्रम, जहां उचित हो, स्वच्छता कार्यक्रम शामिल हैं;
- (iii) उपकरण को साफ करने के लिए उपयोग किए जाने वाले सफाई एजेंटों के ड्राईलूशन सहित विधियों और सामग्रियों का एक पूरा विवरण;
- (iv) उचित होने पर, उपयुक्त सफाई सुनिश्चित करने के लिए उपकरणों के प्रत्येक लेख को अलग करने और पुनः संयोजित करने के निर्देश;
- (v) पिछले बैच पहचान के निष्कासन या विलोपन के लिए निर्देश;
- (vi) उपयोग से पहले संदूषण से स्वच्छ उपकरणों के बचाव के लिए निर्देश;
- (vii) व्यावहारिक होने पर, तुरंत उपयोग से पहले स्वच्छता के लिए उपकरण का निरीक्षण; तथा
- (viii) उचित समय पर प्रसंस्करण और उपकरण की सफाई के पूरा होने के बीच अधिकतम समय की स्थापना हो सकती है।

5.2.3 उपकरण और बर्तनों को स्वच्छ, संरक्षित किया जाना चाहिए, जहां उचित हो सैनिटाइज या स्टरलाइज किया जाएगा ताकि संदूषण या किसी सामग्री के अधिग्रहण को रोका जा सके जिससे कि इंटरमीडिएट या एपीआई की गुणवत्ता पर सरकारी या अन्य स्थापित विनिर्देशों से अलग बदल सकती है।

5.2.4 जहां उपकरण को एक ही इंटरमीडिएट या एपीआई के लगातार बैचों के निरंतर उत्पादन या अभियान उत्पादन के लिए आवंटित किया जाता है, उस उपकरण को दूषित पदार्थों के निर्माण और कैरी-ओवर को रोकने के लिए उपयुक्त अंतराल पर साफ किया जाएगा (उदाहरण के लिए सूक्ष्मजीवों के अवक्रमण या आपत्तिजनक स्तर)।

5.2.5 गैर-समर्पित उपकरण को क्रॉस-संदूषण से बचाने के लिए विभिन्न सामग्रियों के उत्पादन के बीच साफ किया जाएगा।

5.2.6 अवशेषों के लिए स्वीकृति मानदंड और सफाई प्रक्रियाओं और सफाई एजेंटों के विकल्प को परिभाषित किया जाएगा और न्यायसंगत बनाया जाएगा।

5.2.7 उपकरण को उचित आवश्यकताओं के आधार पर इसकी विषय-वस्तु व इसकी सफाई स्थिति के रूप में पहचाना जाएगा।

5.3 अंशांकन (कैलिब्रेशन)

5.3.1 उपकरण का नियंत्रण, वजन, मापना, निगरानी और परीक्षण करना जो कि इंटरमीडिएट्स या एपीआई की गुणवत्ता सुनिश्चित करने के लिए महत्वपूर्ण है। लिखित प्रक्रियाओं और एक स्थापित अनुसार के अनुसार स्पष्ट किया जाएगा।

5.3.2 उपकरण कैलिब्रेशन प्रमाणित मानकों के अनुरूप मानकों का उपयोग करके किया जाएगा, यदि ये मौजूद हैं।

5.3.3 इन अंशांकन के रिकॉर्ड्स को रखा जाएगा।

- 5.3.4 महत्वपूर्ण उपकरणों की वर्तमान अंशांकन स्थिति ज्ञात और सत्यापन योग्य होगी।
- 5.3.5 उपकरण जो अंशांकन मानदंडों को पूरा नहीं करते हैं उनका उपयोग नहीं किया जाएगा।
- 5.3.6 महत्वपूर्ण उपकरणों पर अंशांकन के अनुमोदित मानकों से विचलन की जांच यह निर्धारित करने के लिए की जाएगी कि आखिरी सफल अंशांकन के बाद से इन उपकरणों का उपयोग करके निर्मित इंटरमीडिएट्स या एपीआई (ओं) की गुणवत्ता पर इसका असर हुआ था या नहीं।

5.4 कम्प्यूटरीकृत प्रणाली

- 5.4.1 जीएमपी से संबंधित कम्प्यूटरीकृत सिस्टम मान्य किए जाएंगे। प्रमाणीकरण की गहराई और विस्तार कम्प्यूटरीकृत आवेदन की विविधता, जटिलता और आलोचना पर निर्भर करता है।
- 5.4.2 उचित स्थापना योग्यता और परिचालन योग्यता दिए किए गए कार्यों को करने के लिए कंप्यूटर हार्डवेयर और सॉफ्टवेयर की उपयुक्तता का प्रदर्शन करेगी।
- 5.4.3 वाणिज्यिक रूप से उपलब्ध सॉफ्टवेयर जो योग्य हैं उसे परीक्षण के समान स्तर की आवश्यकता नहीं है। यदि स्थापना के समय मौजूदा सिस्टम को सत्यापित नहीं किया गया था, तो उपयुक्त दस्तावेज उपलब्ध होने पर एक पूर्वदर्शी सत्यापन किया जा सकता है।
- 5.4.4 कम्प्यूटरीकृत प्रणालियों में अनधिकृत पहुंच या डेटा में परिवर्तन को रोकने के लिए पर्याप्त नियंत्रण होंगे। डेटा में चूक को रोकने के लिए नियंत्रण होंगे (जैसे सिस्टम बंद हो रहा है और पूरा डेटा नहीं आ पाया)। किसी भी डेटा परिवर्तन का एक रिकॉर्ड होगा, पिछली प्रविष्टि, वह व्यक्ति जिसने परिवर्तन किया था और जब परिवर्तन किया गया था।
- 5.4.5 कम्प्यूटरीकृत प्रणाली के प्रचालन और रखरखाव के लिए लिखित क्रियाविधि उपलब्ध होंगी।
- 5.4.6 जहां महत्वपूर्ण डेटा मैन्युअल रूप से दर्ज किया जा रहा है, दर्ज किए गए डेटा की सटीकता पर अतिरिक्त जांच होगी। यह दूसरे ऑपरेटर या सिस्टम द्वारा ही किया जा सकता है।
- 5.4.7 कम्प्यूटरीकृत प्रणाली से संबंधित घटनाएं जो मध्यवर्ती या एपीआई की गुणवत्ता या रिकॉर्ड या परीक्षण परिणामों की विश्वसनीयता को प्रभावित कर सकती हैं, को रिकॉर्ड किया जाएगा तथा जांच की जाएगी।
- 5.4.8 कम्प्यूटरीकृत प्रणाली में परिवर्तन एक परिवर्तन प्रक्रिया के अनुसार किए जाएंगे और औपचारिक रूप से अधिकृत, दस्तावेज में लिखे और परीक्षित किए जाएंगे। रिकॉर्ड्स को हार्डवेयर, सॉफ्टवेयर और सिस्टम के किसी अन्य महत्वपूर्ण घटक में किए गए संशोधनों और वृद्धियों सहित सभी परिवर्तनों के लिए रखा जाएगा। ये अभिलेख दर्शाएंगे कि सिस्टम को एक स्थिति में रखा जाता है।
- 5.4.9 बैक-अप प्रणाली प्रदान किया जाएगा ताकि सिस्टम ब्रेकडाउन या विफलता के कारण रिकॉर्ड्स का कोई स्थायी नुकसान न हो। डेटा संरक्षण की सुनिश्चित सभी कंप्यूटरीकृत सिस्टम के लिए की जाएगी।
- 5.4.10 कंप्यूटर प्रणाली के अलावा डेटा को दूसरे माध्यम से रिकॉर्ड किया जा सकता है।

6. दस्तावेज़ीकरण और अभिलेख

6.1 डॉक्यूमेंटेशन प्रणाली और विनिर्देश

- 6.1.1 इंटरमीडिएट्स या एपीआई के निर्माण से संबंधित सभी दस्तावेज लिखित क्रियाविधियों प्रक्रियाओं के अनुसार तैयार, समीक्षा, अनुमोदित और वितरित किए जाएंगे। ऐसे दस्तावेज कागज या इलेक्ट्रॉनिक रूप में हो सकते हैं।
- 6.1.2 सभी दस्तावेजों के जारी, संशोधन, अधिग्रहण और वापसी को संशोधन इतिहास के रखरखाव के साथ नियंत्रित किया जाएगा।
- 6.1.3 सभी उचित दस्तावेजों को बनाए रखने के लिए एक प्रक्रिया स्थापित की जाएगी (जैसे विकास संबंधी इतिहास रिपोर्ट, स्केल-अप रिपोर्ट, तकनीकी हस्तांतरण रिपोर्ट, प्रक्रिया सत्यापन रिपोर्ट, प्रशिक्षण रिकॉर्ड, उत्पादन रिकॉर्ड, नियंत्रण रिकॉर्ड और वितरण रिकॉर्ड)। इन दस्तावेजों के लिए अवधारण अवधि निर्दिष्ट होगी।

- 6.1.4 बैच की समाप्ति तिथि के बाद कम से कम एक वर्ष के लिए सभी उत्पादन, नियंत्रण और वितरण रिकॉर्ड को रखा जाएगा। सबसे पुरानी तिथियों वाले एपीआई के लिए, बैच पूरी तरह से वितरित होने के बाद कम से कम तीन वर्षों तक रिकॉर्ड को रखा जाएगा।
- 6.1.5 रिकॉर्ड्स में प्रविष्टियां ऐसी प्रविष्टियों के लिए प्रदान की गई रिक्त स्थान में अनिवार्य रूप से बनाई जाएंगी, सीधे गतिविधियों को करने के बाद, और प्रवेश करने वाले व्यक्ति की पहचान की जाएगी। प्रविष्टियों में सुधार करने की दिनांक डाली जाएगी और यह सुनिश्चित किया जाएगा कि मूल प्रविष्टि पठनीय रहे।
- 6.1.6 प्रतिधारण अवधि के दौरान, रिकॉर्ड्स की मूल या प्रतियां स्थापना में आसानी से उपलब्ध होंगी जहां इन अभिलेखों में वर्णित गतिविधियां हुईं। रिकॉर्ड जो इलेक्ट्रॉनिक या अन्य माध्यमों द्वारा किसी अन्य स्थान से तुरंत पुनर्प्राप्त किए जा सकते हैं, स्वीकार्य हैं।
- 6.1.7 स्पष्टीकरण, निर्देश, क्रियाविधियों और अभिलेखों को या तो मूल के रूप में या वास्तविक प्रतियों जैसे फोटोकॉपी, माइक्रो फाईएमएम, माइक्रो फिल्म, या मूल रिकॉर्ड के अन्य सटीक पुनरुत्पादन के रूप में रखा जा सकता है। जहां माइक्रो फिल्मिंग या इलेक्ट्रॉनिक रिकॉर्ड्स जैसे रिडक्शन तकनीक का उपयोग किया जाता है, उपयुक्त पुनर्प्राप्ति उपकरण और हार्ड कॉपी बनाने के साधन आसानी से उपलब्ध होंगे।
- 6.1.8 विनिर्देश कच्चे माल, मध्यवर्ती जहां आवश्यक हो, एपीआई और लेबलिंग और पैकेजिंग सामग्री के लिए स्थापित और दस्तावेज की जाएगी। इसके अलावा, विनिर्देश कुछ अन्य सामग्रियों के लिए उपयुक्त हो सकते हैं, जैसे प्रोसेस एड्स, गास्केट या इंटरमीडिएट्स या एपीआई के उत्पादन के दौरान उपयोग की जाने वाली अन्य सामग्री जो गुणवत्ता पर गंभीर रूप से प्रभाव डाल सकती हैं। स्वीकृति मानदंड स्थापित किया जाएगा और इन-प्रोसेस नियंत्रणों के लिए दस्तावेज में लिखा जाएगा।
- 6.1.9 यदि दस्तावेजों पर इलेक्ट्रॉनिक हस्ताक्षर का उपयोग किया जाता है तो उन्हें अधिप्रमाणित किया जाएगा और सुरक्षित रखा जाएगा।

6.2 उपकरण सफाई और रिकॉर्ड का उपयोग

- 6.2.1 उपयोग किए जाने वाले प्रमुख उपकरण, सफाई, स्वच्छता और / या स्टैराइजेशन और रखरखाव के रिकॉर्ड में, तिथि, समय (यदि उचित हो), उपकरण में संसाधित प्रत्येक बैच का उत्पाद और बैच संख्या और जिस व्यक्ति ने सफाई और रखरखाव किया, को दर्शाया जाएगा।
- 6.2.2 यदि उपकरण एक इंटरमीडिएट या एपीआई बनाने के लिए समर्पित हैं, तो इंटरमीडिएट या एपीआई के बैच ट्रेस करने योग्य अनुक्रम में अनुसरण करते हैं तो व्यक्तिगत उपकरण रिकॉर्ड आवश्यक नहीं हैं। जिन मामलों में समर्पित उपकरण नियोजित किए जाते हैं, सफाई, रखरखाव और उपयोग के रिकॉर्ड बैच रिकॉर्ड का हिस्सा हो सकते हैं या अलग से रिकॉर्ड रखा जा सकता है।

6.3 कच्चे माल, इंटरमीडिएट, एपीआई लेबलिंग और पैकेजिंग सामग्री के रिकॉर्ड्स

- 6.3.1 कच्चे माल, इंटरमीडिएट, एपीआई लेबलिंग और पैकेजिंग सामग्री के रिकॉर्ड्स को बनाए रखा जाएगा, जिनमें निम्नलिखित शामिल होगा:
- (i) कच्चे माल, इंटरमीडिएट या लेबलिंग और एपीआई के लिए पैकेजिंग सामग्री के प्रत्येक बैच के प्रत्येक शिपमेंट के विनिर्माता, पहचान और मात्रा का नाम; आपूर्तिकर्ता का नाम; आपूर्तिकर्ता का नियंत्रण संख्या, यदि ज्ञात है, या अन्य पहचान संख्या; रसीद पर आवंटित संख्या; और रसीद की तारीख;
 - (ii) किसी भी जांच या परीक्षा के परिणाम और इस से प्राप्त निष्कर्ष;
 - (iii) सामग्री के उपयोग का पता लगाने के रिकॉर्ड;
 - (iv) स्थापित विनिर्देशों के अनुरूप एपीआई लेबलिंग और पैकेजिंग सामग्री की परीक्षा और समीक्षा का दस्तावेजीकरण; तथा
 - (v) अस्वीकृत कच्चे माल, इंटरमीडिएट या एपीआई लेबलिंग और पैकेजिंग सामग्री के बारे में अंतिम निर्णय।

6.3.2 जारी किए गए लेबल से तुलना के लिए मास्टर (अनुमोदित) लेबल रखा जाएगा।

6.4 मास्टर उत्पादन निर्देश (मास्टर उत्पादन और नियंत्रण रिकॉर्ड)

6.4.1 बैच से बैच की एकरूपता सुनिश्चित करने के लिए, प्रत्येक इंटरमीडिएट और एपीआई के लिए मास्टर उत्पादन निर्देश तैयार किए जाएंगे, दिनांकित और हस्ताक्षरित किए जाएंगे और गुणवत्ता इकाई (ओं) में किसी व्यक्ति द्वारा स्वतंत्र रूप से जांच किया जाएगा, दिनांकित और हस्ताक्षरित किए जाएंगे।

6.4.2 मास्टर उत्पादन निर्देशों में निम्नलिखित शामिल होंगे:

- (i) निर्माण किए जा रहे इंटरमीडिएट या एपीआई का नाम और एक पहचान करने का दस्तावेज संदर्भ कोड, यदि तैयार हो;
- (ii) किसी भी विशेष गुणवत्ता विशेषताओं की पहचान करने के लिए नाम या कोड द्वारा नामित कच्चे माल और इंटरमीडिएट की एक पूरी सूची;
- (iii) माप की इकाई सहित प्रत्येक कच्ची सामग्री या इंटरमीडिएट की मात्रा या अनुपात का सटीक विवरण। जहां मात्रा तय नहीं की जाती है, प्रत्येक बैच आकार या उत्पादन की दर के लिए गणना शामिल की जाएगी। मात्रा में भिन्नताएं शामिल की जाएंगी जहां वे न्यायसंगत हैं;
- (iv) प्रयोग किया जाने वाले उत्पादन स्थान और प्रमुख उत्पादन उपकरण;
- (v) निम्नलिखित सहित विस्तृत उत्पादन निर्देश:
 - क. पालन किए जाने वाले अनुक्रम,
 - ख. इस्तेमाल करने के लिए प्रक्रिया पैरामीटर की श्रेणियां,
 - ग. उनके स्वीकृति मानदंडों के साथ नमूना निर्देश और इन-प्रोसेस नियंत्रण, जहां उचित हो,
 - घ. व्यक्तिगत प्रसंस्करण चरणों और / या कुल प्रक्रिया, जहां उचित हो, और पूरा करने के लिए समय सीमाएं
 - ङ. प्रसंस्करण या समय के उचित चरणों में अनुमानित उपज श्रेणियां;
- (vi) जहां उपयुक्त, विशेष नोटेशन और सावधानी का पालन किया जाएगा, या इनके लिए क्रॉस संदर्भ; तथा
- (vii) लेबलिंग और पैकेजिंग सामग्री और समय सीमा के साथ विशेष भंडारण स्थितियों सहित इंटरमीडिएट या एपीआई के भंडारण के लिए निर्देश ताकि उसकी उपयुक्तता सुनिश्चित की जा सके।

6.5 बैच उत्पादन रिकॉर्ड (बैच उत्पादन और नियंत्रण रिकॉर्ड)

6.5.1 बैच उत्पादन रिकॉर्ड प्रत्येक इंटरमीडिएट और एपीआई के लिए तैयार किए जाएंगे और प्रत्येक बैच के उत्पादन और नियंत्रण से संबंधित पूरी जानकारी शामिल होगी। बैच उत्पादन रिकॉर्ड को जारी करने से पहले जांच की जाएगी कि यह सही संस्करण है और उपयुक्त मास्टर उत्पादन निर्देश का एक सुस्पष्ट सटीक उत्पादन है। यदि बैच उत्पादन रिकॉर्ड मास्टर दस्तावेज़ के एक अलग हिस्से से उत्पादित किया जाता है, तो उस दस्तावेज़ में उपयोग किए जाने वाले वर्तमान मास्टर उत्पादन निर्देश का संदर्भ शामिल होगा।

6.5.2 इन अभिलेखों को एक अद्वितीय बैच या पहचान दी जाएगी, जारी किए जाने के समय दिनांकित और हस्ताक्षरित किया जाएगा। निरंतर उत्पादन में, उत्पाद कोड, दिनांक और समय के साथ, अंतिम संख्या आवंटित होने तक अद्वितीय पहचान के रूप में कार्य कर सकते हैं।

6.5.3 बैच उत्पादन रिकॉर्ड (बैच उत्पादन और नियंत्रण अभिलेख) में प्रत्येक महत्वपूर्ण चरण के पूरा होने के दस्तावेज़ीकरण में निम्नलिखित शामिल होगा:

- (i) तिथियां और, जब उपयुक्त हो, समय;
- (ii) उपयोग किए जाने वाले प्रमुख उपकरणों की पहचान (उदाहरण के लिए, रिएक्टर, ड्रायर और मिल्स);

- (iii) कच्चे माल, इंटरमीडिएट, या विनिर्माण के दौरान उपयोग की जाने वाली किसी भी पुनः प्रसंस्कृत सामग्री के वजन, माप और बैच संख्या सहित प्रत्येक बैच की विशिष्ट पहचान;
- (iv) महत्वपूर्ण प्रक्रिया मानकों के लिए दर्ज वास्तविक परिणाम;
- (v) की गई सैम्पलिंग;
- (vi) प्रचालन के प्रत्येक महत्वपूर्ण चरण का प्रदर्शन करने और सीधे पर्यवेक्षण करने वाले या जांच करने वाले व्यक्तियों के हस्ताक्षर;
- (vii) आंतरिक प्रक्रिया और प्रयोगशाला परीक्षण के परिणाम;
- (viii) उपयुक्त चरणों या समय पर वास्तविक परिणाम;
- (ix) इंटरमीडिएट या एपीआई की पैकेजिंग और लेबल से संबंधी विवरण;
- (x) व्यावसायिक रूप से उपलब्ध कराए गए एपीआई या इंटरमीडिएट के प्रतिनिधि लेबल;
- (xi) किया गया कोई भी विचलन नोट किया, इसका मूल्यांकन, जांच (यदि उचित हो) या उस जांच के संदर्भ यदि अलग से संग्रहीत किया गया हो; तथा
- (xii) जारी परीक्षण के परिणाम।

6.5.4 विनिर्देशों को पूरा करने के लिए मध्यवर्ती या एपीआई के बैच की विशिष्ट विचलन की जांच या विफलता की जांच के लिए लिखित प्रक्रियाओं की स्थापना और पालन किया जाएगा। जांच अन्य बैचों तक बढ़ाई जाएगी जो विशिष्ट विफलता या विचलन से जुड़े हो सकते हैं।

6.6 प्रयोगशाला नियंत्रण रिकॉर्ड

6.6.1 प्रयोगशाला नियंत्रण अभिलेखों में परीक्षाओं और जांचों सहित स्थापित विशिष्टताओं और मानकों के अनुपालन को सुनिश्चित करने के लिए किए गए सभी परीक्षणों से प्राप्त पूर्ण डेटा शामिल होगा:

- (i) परीक्षण के लिए प्राप्त नमूनों का विवरण, जिसमें सामग्री या उसके स्रोत, बैच संख्या या अन्य विशिष्ट कोड, नमूना लिए जाने की तिथि और जहां उचित हो, परीक्षण के लिए नमूना प्राप्त करने की मात्रा और तिथि;
- (ii) प्रयुक्त प्रत्येक परीक्षण विधि का विवरण या संदर्भ;
- (iii) विधि द्वारा वर्णित प्रत्येक परीक्षण के लिए उपयोग किए गए नमूने के वजन या माप का एक विवरण;
- (iv) संदर्भ मानकों, अभिकर्मकों और मानक समाधान की तैयारी और परीक्षण से संबंधी में डेटा या क्रॉस रेफरेंस;
- (v) प्रत्येक परीक्षण के दौरान उत्पन्न सभी कच्चे डेटा का एक पूरा रिकॉर्ड, इसके अतिरिक्त, प्रयोगशाला उपकरण से ग्राफ, चार्ट और स्पेक्ट्रा, विशिष्ट सामग्री और परीक्षित बैच को दिखाने के लिए सही ढंग से पहचान;
- (vi) परीक्षण के संबंध में किए गए सभी गणनाओं का एक रिकॉर्ड, उदाहरण के लिए, माप, रूपांतरण कारक और समकक्ष कारकों की इकाइयां;
- (vii) परीक्षण परिणामों का एक विवरण और इनकी स्थापित स्वीकृति मानदंडों के साथ कैसे तुलना की जाती है;
- (viii) प्रत्येक परीक्षण करने वाले व्यक्ति का हस्ताक्षर (तारीख) परीक्षण किए गए दिनों की तारीख; तथा
- (ix) दूसरे व्यक्ति के हस्ताक्षर और तारीख दर्शाते हैं कि मूल रिकॉर्ड की समीक्षा सटीकता, पूर्णता और स्थापित मानकों के अनुपालन के लिए की गई है।

6.6.2 निम्नलिखित के लिए पूर्ण रिकॉर्ड भी रखा जाएगा:

- (i) स्थापित विश्लेषणात्मक विधि में कोई संशोधन;
- (ii) प्रयोगशाला यंत्रों, उपकरण, गेज और रिकॉर्डिंग उपकरणों का आवधिक अंशांकन;

(iii) एपीआई पर किए गए सभी स्थिरता परीक्षण; तथा

(iv) विनिर्देश (ओओएस) से बाहर की जांच।

6.7 बैच उत्पादन रिकॉर्ड समीक्षा

6.7.1 बैच उत्पादन जारी किए जाने या वितरित करने से पहले स्थापित विनिर्देशों के साथ मध्यवर्ती या एपीआई के अनुपालन को निर्धारित करने के लिए पैकेजिंग और लेबलिंग समेत बैच उत्पादन और प्रयोगशाला नियंत्रण रिकॉर्ड की समीक्षा और अनुमोदन के लिए लिखित प्रक्रियाओं की स्थापना और अनुपालन किया जाएगा।

6.7.2 महत्वपूर्ण प्रक्रिया चरणों के बैच उत्पादन और प्रयोगशाला नियंत्रण रिकॉर्ड की समीक्षा एपीआई बैच जारी या वितरित होने से पहले गुणवत्ता इकाई (ओं) द्वारा की जाएगी और अनुमोदित की जाएगी। गुणवत्ता इकाई (इकाइयों) द्वारा अनुमोदित प्रक्रियाओं के बाद योग्यता उत्पादन कर्मियों या अन्य इकाइयों द्वारा गैर-महत्वपूर्ण प्रक्रिया चरणों के उत्पादन और प्रयोगशाला नियंत्रण रिकॉर्ड की समीक्षा की जा सकती है।

6.7.3 बैच जारी होने से पहले बैच रिकॉर्ड समीक्षा के हिस्से के रूप में सभी विचलन, जांच और ओओएस रिपोर्ट की समीक्षा की जाएगी।

6.7.4 गुणवत्ता इकाई (यां) विनिर्माण इकाई के नियंत्रण के बाहर भेजी गई इंटरमीडिएट को छोड़कर, इंटरमीडिएट को जारी करने के लिए उत्पादन इकाई को जिम्मेदारी और प्राधिकार सौंप सकती है।

7. सामग्री प्रबंधन

7.1 सामान्य नियंत्रण

7.1.1 प्राप्ति, पहचान, संगरोध, भंडारण, हैंडलिंग, नमूनाकरण, परीक्षण और अनुमोदन या सामग्रियों को अस्वीकार करने से संबंधी लिखित क्रियाविधियां होंगी।

7.1.2 इंटरमीडिएट्स और / या एपीआई के विनिर्माता के पास महत्वपूर्ण सामग्रियों के आपूर्तिकर्ताओं का मूल्यांकन करने के लिए एक प्रणाली होगी।

7.1.3 गुणवत्ता इकाई (ओं) द्वारा अनुमोदित आपूर्तिकर्ता या आपूर्तिकर्ताओं से, एक सहमत विनिर्देश के अनुसार सामग्री खरीदी जाएगी।

7.1.4 यदि किसी महत्वपूर्ण सामग्री के आपूर्तिकर्ता उस सामग्री के विनिर्माता नहीं हैं, तो उस विनिर्माता का नाम और पता इंटरमीडिएट और / या एपीआई विनिर्माता को ज्ञात होगा।

7.1.5 महत्वपूर्ण कच्चे माल की आपूर्ति के स्रोत में परिवर्तन धारा 13 नियंत्रण में बदलाव के अनुसार किया जाएगा।

7.2 रसीद और संगरोध

7.2.1 प्राप्ति के बाद और स्वीकृति से पहले, प्रत्येक कंटेनर या सामग्री के कंटेनरों के समूह को सही लेबलिंग के लिए दृष्टिगत रूप से जांच की जाएगी (आपूर्तिकर्ता द्वारा उपयोग किए गए नाम और इन-हाउस नाम के बीच सहसंबंध सहित, यदि ये अलग हैं), कंटेनरों को नुकसान, टूटी मुहरों और छेड़छाड़ या संदूषण के सबूत। सामग्रियों को संगरोध के तहत तब तक रखा जाएगा जब तक कि उनका उचित रूप से नमूना, जांच या परीक्षण नहीं किया जाता है, और फिर उपयोग के लिए जारी किया जाता है।

7.2.2 आने वाली सामग्रियों को मौजूदा स्टॉक (उदाहरणार्थ सॉल्वेंट्स या सिलोस में स्टॉक) के साथ मिश्रित करने से पहले, उनकी सही, परीक्षित रूप से पहचान की जाएगी और उचित होने पर जारी किया जाएगा। मौजूदा स्टॉक में आने वाली सामग्रियों को गलत तरीके से निर्वहन रोकने के लिए कार्यविधि उपलब्ध होंगी।

7.2.3 यदि नॉन-डेडीकेटेड टैंकरों में थोक वितरण किया जाता है, तो टैंकर से कोई क्रॉस संदूषण न होने की सुनिश्चित की जाएगी। इस आश्वासन को प्रदान करने में निम्नलिखित में से एक या अधिक शामिल हो सकते हैं:

(i) सफाई का प्रमाण पत्र;

(ii) पाई गई अशुद्धियों की जांच;

(iii) आपूर्तिकर्ता की लेखा परीक्षा।

7.2.4 बड़े भंडारण कंटेनर, और उनके परिचर मैनीफोल्डस फिलिंग और डिस्चार्ज लाइनों की उचित रूप से पहचान की जाएगी।

7.2.5 सामग्रियों के प्रत्येक कंटेनर या कंटेनरों (बैचों) के समूह को एक विशिष्ट कोड, बैच या रसीद संख्या दी जाएगी, उससे पहचान की जाएगी। यह संख्या प्रत्येक बैच की प्रकृति को रिकॉर्ड करने में उपयोग की जाएगी। प्रत्येक बैच की स्थिति की पहचान करने के लिए एक प्रणाली होगी।

7.3 आने वाली उत्पादन सामग्री का नमूनाकरण और परीक्षण

7.3.1 निम्नलिखित धारा 7.3.2 में वर्णित सामग्रियों के अपवाद के साथ सामग्री के प्रत्येक बैच की पहचान को सत्यापित करने के लिए कम से कम एक परीक्षण किया जाएगा। विश्लेषण संबंधी आपूर्तिकर्ता के प्रमाण पत्र का उपयोग अन्य परीक्षण करने के स्थान पर किया जा सकता है, बशर्ते कि विनिर्माता के पास आपूर्तिकर्ताओं का मूल्यांकन करने के लिए एक प्रणाली हो।

7.3.2 प्रदायक अनुमोदन में एक मूल्यांकन शामिल होगा जो पर्याप्त साक्ष्य प्रदान करता है (जैसे पिछले गुणवत्ता का इतिहास) कि निर्माता लगातार सामग्री संबंधी विशिष्टताओं को प्राप्त कर सकता है। इन-हाउस परीक्षण को कम करने से पहले पूर्ण विश्लेषण कम से कम तीन बैचों पर किया जाएगा। हालांकि, न्यूनतम रूप में, एक पूर्ण विश्लेषण उचित अंतराल पर और विश्लेषण किया जाएगा, के प्रमाण पत्रों के साथ तुलना की जाएगी। विश्लेषण के प्रमाण पत्र की विश्वसनीयता नियमित अंतराल पर जांची जाएगी।

7.3.3 प्रसंस्करण सहायक उपकरण, खतरनाक या अत्यधिक जहरीले कच्चे माल, कंपनी के नियंत्रण में किसी अन्य इकाई को स्थानांतरित अन्य विशेष सामग्री या सामग्रियों का परीक्षण करने की आवश्यकता नहीं है यदि विश्लेषण संबंधी निर्माता का प्रमाण पत्र प्राप्त कर लिया गया है, यह दर्शाते हुए कि ये कच्चे माल स्थापित विशिष्टताओं के अनुरूप हैं। कंटेनरों, लेबल और बैच संख्याओं की रिकॉर्डिंग की विजुअली परीक्षा इन सामग्रियों की पहचान स्थापित करने में मदद करेगी। इन सामग्रियों के लिए ऑन-साइट परीक्षण की कमी को न्यायसंगत और दस्तावेजबद्ध किया जाएगा।

7.3.4 नमूने उन सामग्री के बैच के प्रतिनिधि होंगे जिनसे उन्हें लिया जाता है। नमूनाकरण विधियां नमूने के लिए कंटेनरों की संख्या निर्दिष्ट करेगी, नमूने के कंटेनर का कौन सा हिस्सा, और प्रत्येक कंटेनर से निकाली जाने वाली सामग्री की मात्रा निर्दिष्ट होगी। नमूने और नमूना आकार के लिए कंटेनर की संख्या पर निर्णय नमूना योजना पर आधारित होगा जो सामग्री की गंभीरता, सामग्री की विविधता, आपूर्तिकर्ता के पिछले गुणवत्ता इतिहास और विश्लेषण के लिए आवश्यक मात्रा को ध्यान में रख कर लिया जाएगा।

7.3.5 नमूनाकरण परिभाषित स्थानों पर और लिए गए सामग्री के नमूने और अन्य सामग्रियों के संदूषण को रोकने के लिए डिज़ाइन की गई प्रक्रियाओं पर किया जाएगा।

7.3.6 कंटेनर जिनसे नमूने लिए जाते हैं उन्हें ध्यान से खोला जाएगा और बाद में बंद कर दिया जाएगा। उन्हें इंगित करने के लिए चिह्नित किया जाएगा कि एक नमूना लिया गया है।

7.4 भंडारण

7.4.1 सामग्रियों को इस तरह से संभाला और संग्रहीत किया जाएगा जिससे कि अवशोषण, प्रदूषण और क्रॉस-दूषितता न हो।

7.4.2 फाइबर ड्रम, बैग या बक्से में संग्रहीत सामग्री को ऑफ द फ्लोर संग्रहीत किया जाएगा, और उचित होने पर, सफाई और निरीक्षण के लिए पर्याप्त जगह होनी चाहिए।

7.4.3 सामग्रियों को उन अवस्थाओं और उस अवधि के लिए संग्रहीत किया जाएगा जो उनकी गुणवत्ता पर कोई प्रतिकूल प्रभाव नहीं डालेगा और इस तरह नियंत्रित किया जाएगा ताकि सबसे पुराना स्टॉक का उपयोग पहले किया जा सके।

7.4.4 उपयुक्त कंटेनरों में कुछ सामग्रियों को बाहर रखा जा सकता है, बशर्ते पहचान किए जाने वाले लेबल सुस्पष्ट हों और कंटेनरों को खोलने और उपयोग करने से पहले उचित रूप से साफ किया जा सके।

7.4.5 अस्वीकृत सामग्रियों को विनिर्माण में उनके अनधिकृत उपयोग को रोकने के लिए डिज़ाइन की गई एक संगरोध प्रणाली के तहत पहचाना और नियंत्रित किया जाएगा।

7.5 पुनः मूल्यांकन

उपयोग के लिए उनकी उपयुक्तता निर्धारित करने के लिए सामग्रियों का पुनर्मूल्यांकन किया जाएगा (उदाहरण के लिए लंबे समय तक भंडारण या गर्मी या आर्द्रता के संपर्क में)।

8. उत्पादन और आंतरिक प्रक्रिया नियंत्रण

8.1 उत्पादन संचालन

8.1.1 इंटरमीडिएट्स और एपीआई के निर्माण के लिए कच्चे माल को उचित परिस्थितियों के तहत वजन या मापा जाएगा जो उपयोग के लिए उनकी उपयुक्तता को प्रभावित नहीं करते हैं। वजन और मापने की युक्तियां इच्छित उपयोग के लिए उपयुक्त सटीकता की होंगी।

8.1.2 यदि उत्पादन संचालन में बाद में उपयोग के लिए एक सामग्री को विभाजित किया गया है, तो सामग्री प्राप्त करने वाला कंटेनर उपयुक्त होगा और यह सुनिश्चित की जाएगी कि निम्नलिखित जानकारी उपलब्ध है:

(i) सामग्री का नाम और / या आइटम कोड;

(ii) प्राप्ति या नियंत्रण संख्या;

(iii) नए कंटेनर में सामग्री का वजन या माप; तथा

(iv) उचित होने पर पुनः मूल्यांकन या पुनः जांच की तिथि।

8.1.3 महत्वपूर्ण वजन, मापने या उप-विभाजन संचालन को समकक्ष नियंत्रण के रूप में देखा जाएगा या अधीन किया जाएगा। उपयोग करने से पहले, उत्पादन कर्मियों को यह सत्यापित करना होगा कि सामग्री इच्छित इंटरमीडिएट या एपीआई के लिए बैच रिकॉर्ड में विनिर्दिष्ट।

8.1.4 अन्य महत्वपूर्ण गतिविधियों को समकक्ष नियंत्रण के रूप में देखा या अधीन किया जाएगा।

8.1.5 वास्तविक उपज की उत्पादन प्रक्रिया में निर्दिष्ट चरणों पर अपेक्षित उपज के साथ तुलना की जाएगी। उचित श्रेणियों के साथ अपेक्षित उपज पिछले प्रयोगशाला, पायलट पैमाने या विनिर्माण डेटा के आधार पर स्थापित की जाएगी। गंभीर प्रक्रिया चरणों से जुड़े उपज में विचलन की जांच प्रभावित बैचों की परिणामी गुणवत्ता पर उनके प्रभाव या संभावित प्रभाव को निर्धारित करने के लिए की जाएगी।

8.1.6 किसी भी विचलन को दस्तावेजबद्ध और विस्तृत किया जाएगा। किसी भी गंभीर विचलन की जांच की जाएगी।

8.1.7 उपकरण की प्रमुख इकाइयों की प्रसंस्करण स्थिति या तो उपकरण की व्यक्तिगत इकाइयों या उचित दस्तावेज, कंप्यूटर नियंत्रण प्रणाली या वैकल्पिक माध्यमों से संकेतित की जाएगी।

8.1.8 पुनः संसाधित या पुनः कार्य करने वाली सामग्री का अनधिकृत उपयोग रोकने के लिए उचित रूप से नियंत्रित की जाएगी।

8.2 समय सीमाएं

8.2.1 यदि मास्टर उत्पादन निर्देश (धारा 6.4.2 देखें) में समय सीमाएं निर्दिष्ट हैं, तो इन समय सीमाओं को मध्यवर्ती और एपीआई की गुणवत्ता सुनिश्चित करने के लिए पूरा किया जाएगा। विचलन को दस्तावेजबद्ध और मूल्यांकित किया जाएगा। लक्ष्य मान पर प्रसंस्करण करते समय समय सीमा अनुचित हो सकती है (उदाहरण पीएच समायोजन, हाइड्रोजनीकरण या पूर्व निर्धारित विनिर्देशों के लिए ड्राइंग) क्योंकि प्रतिक्रियाओं या प्रसंस्करण चरणों का समापन इन-प्रोसेस नमूनाकरण और परीक्षण द्वारा निर्धारित किया जाता है।

8.2.2 आगे की प्रक्रिया के लिए रखे गए इंटरमीडिएट को उचित अवस्थाओं में संग्रहीत किया जाएगा ताकि उपयोग के लिए उपयुक्तता सुनिश्चित हो सके।

8.3 आंतरिक प्रक्रिया नमूनाकरण और नियंत्रण

- 8.3.1 प्रगति की निगरानी करने और प्रसंस्करण चरणों के निष्पादन को नियंत्रित करने के लिए लिखित प्रक्रियाएं स्थापित की जाएंगी जो इंटरमीडिएट्स और एपीआई की गुणवत्ता विशेषताओं में परिवर्तनशीलता का कारण बनती हैं। विकास चरण या ऐतिहासिक डेटा के दौरान प्राप्त जानकारी के आधार पर इन-प्रोसेस कंट्रोल और उनके स्वीकृति मानदंड तय किए जाएंगे।
- 8.3.2 स्वीकृति मानदंड और परीक्षण का प्रकार और सीमा मध्यवर्ती या एपीआई की प्रकृति, प्रक्रिया या आयोजित किए जाने वाले प्रक्रिया चरण और जिस डिग्री से प्रक्रिया में उत्पाद की गुणवत्ता में परिवर्तनशीलता शामिल होती है, पर निर्भर कर सकती है। प्रारंभिक प्रसंस्करण चरणों में कम कठोर इन-प्रोसेस नियंत्रण उपयुक्त हो सकते हैं, जबकि कड़े नियंत्रण बाद के प्रसंस्करण चरणों (जैसे पृथक्कीकरण व शुद्धीकरण चरणों को) के लिए उपयुक्त हो सकते हैं।
- 8.3.3 नियंत्रण बिंदुओं और विधियों समेत गंभीर इन-प्रोसेस नियंत्रण को (और महत्वपूर्ण प्रक्रिया निगरानी), लिखित रूप में उल्लिखित और गुणवत्ता इकाई द्वारा अनुमोदित किया जाएगा।
- 8.3.4 इन-प्रोसेस कंट्रोल क्वालिफाईड उत्पादन विभाग के कर्मियों द्वारा किया जा सकता है और पूर्व गुणवत्ता इकाई (ओं) की मंजूरी के बिना समायोजित प्रक्रिया को गुणवत्ता इकाई द्वारा अनुमोदित पूर्व-निर्धारित सीमाओं के भीतर समायोजन किया जाता है। बैच रिकॉर्ड के हिस्से के रूप में सभी परीक्षण और परिणाम पूरी तरह से दस्तावेजबद्ध किए जाएंगे।
- 8.3.5 लिखित प्रक्रियाओं में इन-प्रोसेस सामग्री, इंटरमीडिएट्स और एपीआई के लिए नमूनाकरण विधियों का वर्णन किया जाएगा। नमूनाकरण योजनाएं और प्रक्रियाएं वैज्ञानिक रूप से उचित सैम्पलिंग प्रथाओं पर आधारित होंगी।
- 8.3.6 नमूना सामग्री और अन्य मध्यवर्ती या एपीआई के संदूषण को रोकने के लिए डिज़ाइन की गई प्रक्रियाओं का उपयोग करके प्रक्रिया में नमूनाकरण किया जाएगा। संग्रह के बाद नमूने की अखंडता सुनिश्चित करने के लिए प्रक्रियाएं स्थापित की जाएंगी।
- 8.3.7 ओओएस जांच सामान्य रूप से इन-प्रोसेस परीक्षणों के लिए आवश्यक नहीं होती है जो प्रक्रिया की निगरानी और / या समायोजन के उद्देश्य से की जाती हैं।

8.4 इंटरमीडिएट्स या एपीआई के बैचों की ब्लेन्डिंग

- 8.4.1 इस दस्तावेज़ के प्रयोजन के लिए, एक समान मध्यवर्ती या एपीआई बनाने के लिए समान विनिर्देश के भीतर सामग्रियों को संयोजित करने की प्रक्रिया के रूप में ब्लेन्डिंग को परिभाषित किया जाता है। एकल बैचों के फ़ैक्शनों के मिश्रण की प्रक्रिया (जैसे एकल क्रिस्टलाइजेशन बैच से कई अपकेंद्रित भार एकत्र करना) या आगे की प्रक्रिया के लिए कई बैचों से फ़ैक्शनों को मिलाकर उत्पादन प्रक्रिया का हिस्सा माना जाता है और इसे मिश्रण नहीं माना जाता है।
- 8.4.2 ओओएस बैचों को विशिष्टताओं के उद्देश्य को पूरा करने के लिए अन्य बैचों के साथ मिश्रित नहीं किया जाएगा। मिश्रण में शामिल प्रत्येक बैच को एक स्थापित प्रक्रिया का उपयोग करके निर्मित किया जाना चाहिए और ब्लेन्डिंग के पहले उचित विनिर्देशों को पूरा करने के लिए व्यक्तिगत रूप से परीक्षण किया जाएगा।
- 8.4.3 स्वीकार्य ब्लेन्डिंग परिचालन में निम्नलिखित शामिल हैं लेकिन इन तक सीमित नहीं हैं:
- (i) बैच आकार बढ़ाने के लिए छोटे बैचों की ब्लेन्डिंग;
 - (ii) एक ही बैच बनाने के लिए समान इंटरमीडिएट या एपीआई के बैचों की टेलिंग्स (यानी अलग-अलग सामग्री की अपेक्षाकृत छोटी मात्रा) की ब्लेन्डिंग।
- 8.4.4 ब्लेन्डिंग प्रक्रियाओं को पर्याप्त रूप से नियंत्रित और दस्तावेजबद्ध किया जाएगा और जहां उपयुक्त हो, स्थापित विनिर्देशों के अनुरूप मिश्रित बैच का परीक्षण किया जाएगा।
- 8.4.5 ब्लेन्डिंग प्रक्रिया का बैच रिकॉर्ड ट्रेसीबिलिटी को मिश्रण बनाने वाले व्यक्तिगत बैचों की ट्रेलिविची देगा।
- 8.4.6 जहां एपीआई के भौतिक गुण महत्वपूर्ण हैं (उदाहरण के लिए ठोस मौखिक खुराक रूपों या निलंबन में उपयोग के लिए नियत एपीआई), ब्लेन्डिंग प्रचालन को संयुक्त बैच की एकरूपता दिखाने के लिए मान्य किया जाएगा। प्रमाणीकरण

में महत्वपूर्ण विशेषताओं (जैसे कण आकार वितरण, थोक घनत्व और टैप घनत्व) का परीक्षण शामिल होगा जो ब्लेन्डिंग प्रक्रिया से प्रभावित हो सकते हैं।

8.4.7 यदि ब्लेन्डिंग स्थिरता को प्रतिकूल रूप से प्रभावित कर सकता है, तो फाइनल मिश्रित बैचों की स्थिरता परीक्षण किया जाएगा।

8.4.8 मिश्रित बैच की समाप्ति या सबसे पुरानी तारीख मिश्रण में सबसे पुरानी टेलिंग्स या बैच की विनिर्माण तिथि पर आधारित होगी।

8.5 संदूषण नियंत्रण

8.5.1 पर्याप्त नियंत्रण होने पर अवशिष्ट सामग्रियों को उसी मध्यवर्ती या एपीआई के लगातार बैचों में ले जाया जा सकता है।

उदाहरणों में माइक्रोनिज़र की दीवार से चिपकने वाले अवशेष, अवशोषण के बाद एक अपकेंद्रित कटोरे में शेष नमक क्रिस्टल की अवशिष्ट परत और प्रक्रिया के अगले चरण में सामग्री के हस्तांतरण पर प्रसंस्करण पोत से फ्लो यूइस या क्रिस्टल के अपूर्ण डिस्चार्ज शामिल हैं। इस तरह के कैर-ओवर का परिणाम डीग्रेडेंट्स या माइक्रोबियल प्रदूषण के चलते नहीं होगा जो एपीआई की स्थापित अशुद्धता प्रोफाई को प्रतिकूल रूप से बदल सकता है।

8.5.2 उत्पादन प्रचालन इस तरह से किए जाएंगे जो अन्य सामग्रियों द्वारा मध्यवर्ती या एपीआई के संदूषण को रोकेगा।

8.5.3 शुद्धिकरण के बाद एपीआई को संभालने के समय संदूषण से बचने के लिए सावधानी बरतनी चाहिए।

9. एपीआई और इंटरमीडिएट्स की पैकेजिंग और पहचान संबंधी लेबलिंग

9.1 सामान्य

9.1.1 प्राप्ति, पहचान, क्वारंटाइन, नमूनाकरण, परीक्षा और / या पैकेजिंग और लेबलिंग सामग्री के परीक्षण और रिहाई और हैंडलिंग का वर्णन करने वाली लिखित प्रक्रियाएं होंगी।

9.1.2 पैकेजिंग और लेबलिंग सामग्री स्थापित विशिष्टताओं के अनुरूप होगी। जो इस तरह के विनिर्देशों का पालन नहीं करते हैं उन्हें उन कार्यों में उनके उपयोग को रोकने के लिए खारिज कर दिया जाएगा जिनके लिए वे अनुपयुक्त हैं।

9.1.3 प्राप्ति, परीक्षा, या परीक्षण प्रदर्शित करने वाले लेबल और पैकेजिंग सामग्री के प्रत्येक शिपमेंट के लिए रिकॉर्ड्स बनाए रखा जाएगा कि उन्हें स्वीकार या अस्वीकार कर दिया गया है।

9.2 पैकेजिंग सामग्री

9.2.1 कंटेनर इंटरमीडिएट या एपीआई की क्षति या संदूषण के प्रति पर्याप्त सुरक्षा प्रदान करेंगे जो परिवहन और अनुशंसित भंडारण के दौरान हो सकता है।

9.2.2 कंटेनर स्वच्छ होंगे और, जहां इंटरमीडिएट या एपीआई की प्रकृति द्वारा संकेत दिया गया है, यह सुनिश्चित करने के लिए स्वच्छ है कि वे अपने इच्छित उपयोग के लिए उपयुक्त हैं। ये कंटेनर यह सुनिश्चित करने के लिए प्रतिक्रियाशील, योजक या अवशोषक नहीं होंगे कि वे विशिष्ट सीमाओं से परे इंटरमीडिएट या एपीआई की गुणवत्ता में बदलाव नहीं करते हैं।

9.2.3 यदि कंटेनर का पुनः उपयोग किया जाता है, तो उन्हें दस्तावेजबद्ध प्रक्रियाओं के अनुसार साफ किया जाएगा और सभी पिछले लेबल हटा दिए जाएंगे या नष्ट कर दिए जाएंगे।

9.3 लेबल जारी करना और नियंत्रण

9.3.1 लेबल स्टोरेज क्षेत्रों तक पहुंच अधिकृत कर्मियों तक ही सीमित होगी।

9.3.2 प्रक्रियाओं का उपयोग जारी किए गए लेबलों की मात्रा, उपयोग किए गए और लौटाए गए तथा लेबल किए गए कंटेनरों की संख्या और जारी किए गए लेबलों की संख्या के बीच पाए गए विसंगतियों का मूल्यांकन करने के लिए किया जाएगा। इस तरह की विसंगतियों की जांच की जाएगी और जांच गुणवत्ता इकाई (इकाइयों) द्वारा अनुमोदित की जाएगी।

9.3.3 बैच संख्या या अन्य बैच से संबंधित प्रिंटिंग वाले सभी अतिरिक्त लेबल नष्ट किए जाएंगे। लौटाए गए लेबल को रखा जाएगा और इस तरह से संग्रहीत किया जाएगा जो मिक्स-अप को रोके और उचित पहचान प्रदान करे।

- 9.3.4 अप्रचलित और समाप्ति तिथि वाले लेबल नष्ट किए जाएंगे।
- 9.3.5 पैकेजिंग परिचालनों के लिए लेबल मुद्रित करने के लिए प्रयुक्त प्रिंटिंग डिवाइस को यह सुनिश्चित करने के लिए नियंत्रित किया जाएगा कि सभी छापे गए बैच उत्पादन रिकॉर्ड में प्रिंट विनिर्देश के अनुरूप हैं।
- 9.3.6 बैच के लिए जारी किए गए मुद्रित लेबलों की उचित पहचान और मास्टर उत्पादन रिकॉर्ड में विनिर्देशों के अनुरूप होने के लिए सावधानी से जांच की जाएगी। इस परीक्षा के परिणाम दस्तावेजबद्ध किया जाएगा।
- 9.3.7 बैच उत्पादन रिकॉर्ड में प्रयोग किए जाने वाले मुद्रित लेबल प्रतिनिधि को शामिल किया जाएगा।
- 9.4 पैकेजिंग और लेबलिंग प्रचालन
- 9.4.1 दस्तावेज प्रक्रियाओं को यह सुनिश्चित करने के लिए डिज़ाइन किया जाएगा कि सही पैकेजिंग सामग्री और लेबल का उपयोग किया जाता है।
- 9.4.2 लेबलिंग प्रचालन को मिक्स-अप रोकने के लिए डिज़ाइन किया जाएगा। वे अन्य मध्यवर्ती या एपीआई से जुड़े संचालन से भौतिक या स्थानिक रूप से अलग हो जाएंगे।
- 9.4.3 इंटरमीडिएट्स या एपीआई के कंटेनर पर इस्तेमाल किए गए लेबल में नाम या पहचान कोड, उत्पाद की बैच संख्या और भंडारण की स्थिति इंगित करेंगे, जब ऐसी जानकारी इंटरमीडिएट या एपीआई की गुणवत्ता को आश्चस्त करने के लिए महत्वपूर्ण हो।
- 9.4.4 यदि इंटरमीडिएट या एपीआई विनिर्माता के भौतिक प्रबंधन प्रणाली के नियंत्रण के बाहर स्थानांतरित करने के लिए नियत हो तो निर्माता का नाम और पता, सामग्री की मात्रा और विशेष परिवहन स्थितियों और किसी भी विशेष कानूनी आवश्यकताओं को लेबल पर भी शामिल किया जाएगा। समाप्ति तिथि के साथ मध्यवर्ती या एपीआई के लिए, यह तिथि लेबल और विश्लेषण के प्रमाण पत्र पर इंगित की जाएगी। पुनः जांच वाले इंटरमीडिएट्स या एपीआई को पुनः जांच की तारीख के साथ, लेबल और/या विश्लेषण के प्रमाण पत्र पर इंगित किया जाएगा।
- 9.4.5 पैकेजिंग और लेबलिंग सुविधा केन्द्रों का उपयोग यह सुनिश्चित करने के लिए तुरंत किया जाएगा कि अगले पैकेजिंग ऑपरेशन के लिए अनावश्यक सभी सामग्रियों को हटा दिया गया हो। यह परीक्षा बैच उत्पादन रिकॉर्ड, सुविधा लॉग या अन्य दस्तावेज प्रणाली में दस्तावेजबद्ध की जाएगी।
- 9.4.6 पैक किए गए और लेबल वाले इंटरमीडिएट्स या एपीआई की जांच यह सुनिश्चित करने के लिए की जाएगी कि बैच में कंटेनर और पैकेज सही लेबल हों। यह परीक्षा पैकेजिंग प्रचालन का हिस्सा होगी। इन परीक्षाओं के परिणाम बैच उत्पादन या नियंत्रण रिकॉर्ड में दर्ज किए जाएंगे।
- 9.4.7 इंटरमीडिएट या एपीआई कंटेनर जिन्हें निर्माता के नियंत्रण से बाहर ले जाया जाता है, इस तरह से सील किए जाएंगे कि अगर मुहर का उल्लंघन या लापता हो, तो प्राप्तकर्ता को इस संभावना से सतर्क किया जाएगा कि शायद सामग्रियों में बदलाव किया गया है।

10. भंडारण और वितरण

10.1 भण्डारण प्रक्रियाएं

- 10.1.1 उपयुक्त शर्तों के तहत सभी सामग्रियों के भंडारण के लिए सुविधाएं उपलब्ध होंगी (उदाहरण के लिए नियंत्रित तापमान और आर्द्रता)। यदि वे भौतिक विशेषताओं के रखरखाव के लिए महत्वपूर्ण हैं तो इन अवस्थाओं का रिकार्ड रखा जाएगा।
- 10.1.2 जब तक कि क्वारंटाइंड, अस्वीकृत, लौटाए गए या रिकार्ड सामग्री के अनियत या अनधिकृत उपयोग को रोकने के लिए कोई वैकल्पिक प्रणाली न हो, तब तक उनके अस्थायी भंडारण के लिए अलग-अलग भंडारण क्षेत्र दिया जाएगा जब तक कि उनके भविष्य के उपयोग के लिए निर्णय नहीं लिया जाता।

10.2 वितरण प्रक्रियाएं

- 10.2.1 एपीआई और इंटरमीडिएट केवल गुणवत्ता इकाई (इकाइयों) द्वारा जारी किए जाने के बाद तीसरे पक्ष के वितरण के लिए जारी किए जाएंगे। एपीआई और इंटरमीडिएट्स को क्वारंटाइन के तहत कंपनी के नियंत्रण में अन्य यूनिट में स्थानांतरित किया जा सकता है जब गुणवत्ता इकाई (ओं) द्वारा अधिकृत किया गया हो और यदि उपयुक्त नियंत्रण और दस्तावेज मौजूद हो।
- 10.2.2 एपीआई और इंटरमीडिएट को ऐसे तरीके से ले जाया जाएगा जो उनकी गुणवत्ता पर प्रतिकूल प्रभाव न डाले।
- 10.2.3 एपीआई या इंटरमीडिएट के लिए विशेष परिवहन या भंडारण की स्थिति लेबल पर उल्लिखित की जाएगी।
- 10.2.4 निर्माता यह सुनिश्चित करेगा कि एपीआई या इंटरमीडिएट के परिवहन के लिए अनुबंध एसेस्टर (ठेकेदार) उपयुक्त परिवहन और भंडारण स्थितियों को जानता हो और उसका पालन करता हो।
- 10.2.5 एक ऐसी प्रणाली की व्यवस्था होगी जिससे मध्यवर्ती और / या एपीआई के प्रत्येक बैच के वितरण को याद रखने के लिए आसानी से निर्धारित किया जा सके।

11. प्रयोगशाला नियंत्रण

11.1 सामान्य नियंत्रण

- 11.1.1 स्वतंत्र गुणवत्ता इकाई के पास पर्याप्त प्रयोगशाला सुविधाएं होंगी।
- 11.1.2 सामग्री के नमूनाकरण, परीक्षण, अनुमोदन या अस्वीकृति और प्रयोगशाला डेटा की रिकॉर्डिंग और भंडारण का वर्णन करने वाली दस्तावेजी प्रक्रियाएं होंगी। प्रयोगशाला के रिकॉर्ड धारा 6.6 के अनुसार रखा जाएगा।
- 11.1.3 सभी विनिर्देश, नमूनाकरण योजनाएं और परीक्षण प्रक्रियाएं यह सुनिश्चित करने के लिए वैज्ञानिक रूप से उपयुक्त और उचित होंगी कि कच्चे माल, मध्यवर्ती, एपीआई, लेबल और पैकेजिंग सामग्री गुणवत्ता और / या शुद्धता के स्थापित मानकों के अनुरूप हों। स्पष्टीकरण और परीक्षण प्रक्रिया पंजीकरण / फाइलिंग में सम्मिलित रूप के अनुरूप होंगी। पंजीकरण / फाइलिंग में सम्मिलित के अलावा विशिष्टताएं भी हो सकती हैं। विनिर्देश, नमूनाकरण योजनाओं और परीक्षण प्रक्रियाओं, उनमें परिवर्तन सहित, उचित संगठनात्मक इकाई द्वारा तैयार किया जाएगा और गुणवत्ता इकाई (ओं) द्वारा समीक्षा और अनुमोदित किया जाएगा।
- 11.1.4 स्वीकृत मानकों के अनुसार तथा विनिर्माण प्रक्रिया का अनुपालन करते हुए एपीआई के लिए उपयुक्त विशिष्टताओं की स्थापना की जाएगी। इन विशिष्टताओं में विभिन्न अशुद्धियों (नामत: आर्गेनिक इम्प्यूरिटीज, इनआर्गेनिक इम्प्यूरिटीज रेजिडेंट सोल्वेंट) पर नियंत्रण सम्मिलित होगा। यदि किसी एपीआई में किसी सूक्ष्म जैविक शुद्धता संबंधी विशिष्टता होती है तो उपयुक्त कार्रवाई को कुल सूक्ष्म जीवों तक सीमित रखा जाता है तथा आपत्तिजनक आर्गेनिज्म की स्थापना की जाएगी तथा इसकी अपेक्षाओं को पूरा किया जाएगा। यदि किसी एपीआई में एंडोटोक्सिंस के लिए विशिष्टताएं पाई जाती हैं तो उपयुक्त कार्रवाई की स्थापना की जाएगी और इसे पूरा किया जाएगा।
- 11.1.5 प्रयोगशाला नियंत्रणों का अनुपालन किया जाएगा तथा इनके निष्पादन के समय इनका दस्तावेजीकरण किया जाएगा उपयुक्त प्रक्रियाओं में से किसी भी प्रकार की अवहेलना का दस्तावेजीकरण और उल्लेख किया जाएगा।
- 11.1.6 किसी भी परिणाम की जांच की जाएगी और एक प्रक्रिया के अनुसार दस्तावेजीकरण किया जाएगा। इस प्रक्रिया के लिए डाटा का विश्लेषण संबंधी कोई महत्वपूर्ण समस्या मौजूद है अथवा नहीं, इसका मूल्यांकन करना, उपचारात्मक कार्रवाईयों और निष्कर्षों के लिए कार्यों का आवंटन अपेक्षित होगा। प्रक्रिया के बाद रिसैपलिंग और/अथवा रिटेस्टिंग भी किसी दस्तावेजीकृत प्रक्रिया के अनुसार किया जाएगा।
- 11.1.7 लिखित प्रक्रियाओं का अनुपालन करते हुए रिएजेंट्स और मानक सम्मिश्रण तैयार और लेबल किए जाएंगे। विश्लेषण किए गए रिएजेंट्स अथवा मानक सम्मिश्रण के लिए उपयुक्त 'यूज बाय' तारीखों को लागू किया जाएगा।
- 11.1.8 एपीआई के विनिर्माण के लिए उपयुक्त प्राथमिक संदर्भ मानक अपनाए जाएंगे। प्रत्येक प्राथमिक संदर्भ मानक के स्रोत को दस्तावेजीकरण किया जाएगा। प्रत्येक प्राथमिक संदर्भ मानक के भंडारण का रिकॉर्ड रखा जाएगा और आपूर्तिकर्त्ताओं की सिफारिशों के अनुसार इनका उपयोग किया जाएगा। सरकारी तौर पर मानक स्रोत से प्राप्त

प्राथमिक संदर्भ मानकों का उपयोग सामान्यतया बगैर परीक्षण किया जाता है। यदि इन्हें आपूर्तिकर्ताओं की सिफारिशों की शर्तों पर एकत्रित किया जाता है।

11.1.9 ऐसे मामले में जहां प्राथमिक संदर्भ मानक सरकारी तौर पर मान्य किसी स्रोत से उपलब्ध नहीं कराई जाती वहां 'इन-हाउस प्राइमरी स्टैंडर्ड' की स्थापना की जाएगी। प्राथमिक संदर्भ मानक की पहचान और शुद्धता की पूर्ण रूप से स्थापना किए जाने के लिए उपयुक्त परीक्षण किए जाएंगे।

11.1.10 माध्यमिक संदर्भ मानकों को उचित रूप से तैयार, पहचान, परीक्षण, अनुमोदित और संग्रहीत किया जाएगा। माध्यमिक संदर्भ मानक के प्रत्येक बैच की उपयुक्तता किसी प्राथमिक संदर्भ मानक से तुलना करके प्रथम उपयोग से पहले निर्धारित की जाएगी। माध्यमिक संदर्भ मानक के प्रत्येक बैच को समय-समय पर एक लिखित प्रोटोकॉल के अनुसार पुनः योग्यता का निर्धारण किया जाएगा।

11.2 मध्यवर्ती और एपीआई का परीक्षण

11.2.1 मध्यवर्ती और एपीआई के प्रत्येक बैच के लिए, विनिर्देशों के अनुरूप निर्धारण के लिए उपयुक्त प्रयोगशाला परीक्षण आयोजित किए जाएंगे।

11.2.2 प्रत्येक एपीआई के लिए एक विशिष्ट नियंत्रित उत्पादन प्रक्रिया द्वारा उत्पादित एक विशिष्ट बैच ने उपस्थित अभिज्ञात और अज्ञात विशुद्धियों का वर्णन करने वाली एक विशुद्धता प्रोजेक्ट आमतौर पर स्थापित की जाएगी। इस विशुद्धता संबंधी कागजाई में पहचान या कुछ गुणात्मक विश्लेषणात्मक पदनाम (जैसे अवधारण समय), पाई गई प्रत्येक विशुद्धता की रेंज और शास्त्रीय फाई प्रत्येक पहचान की गई अशुद्धता का वर्गीकरण शामिल होगा (जैसे इन आर्गेनिक, आर्गेनिक, जैविक या विलायक) अशुद्धता संबंधी कार्य आमतौर पर उत्पादन प्रक्रिया और एपीआई की उत्पत्ति पर निर्भर करता है। हर्बल या पशु उतक मूल के एपीआई के लिए आमतौर पर अशुद्धता प्रोफाइल आवश्यक नहीं होती है। जैव प्रौद्योगिकी विचारों को आईसीएच दिशानिर्देश क्यू6बी (1) में शामिल किया गया है।

11.2.3 विशुद्धता संबंधी कार्रवाईयों की तुलना नियामक प्रस्तुति में अशुद्धता के साथ उचित अंतराल पर या एपीआई में परिवर्तनों का पता लगाने के लिए ऐतिहासिक डेटा की तुलना में कच्चे माल, उपकरण ऑपरेटिंग पैरामीटर या उत्पादन प्रक्रिया के परिणामस्वरूप की जाएगी।

11.2.4 उपयुक्त माइक्रोबायोलॉजिकल परीक्षण मध्यवर्ती और एपीआई के प्रत्येक ऐसे बैच पर लागू किए जाएंगे जहां माइक्रोबियल गुणवत्ता विशिष्ट है।

11.3 विश्लेषणात्मक प्रक्रियाओं का सत्यापन

इस भाग की धारा 12 देखें।

11.4 विश्लेषण के प्रमाण पत्र

11.4.1 विश्लेषण के प्रामाणिक प्रमाण पत्र इंटरमीडिएट या एपीआई के प्रत्येक बैच को उनके अनुरोध पर जारी किए जाएंगे।

11.4.2 मध्यवर्ती या एपीआई के नाम पर सूचना, जिसमें यथाउपयुक्त इसके ग्रेड, बैच संख्या और जारी करने संबंधी तारीख शामिल है, विश्लेषण के प्रमाण पत्र पर प्रदान की जाएगी। समाप्ति तिथि के साथ मध्यवर्ती या एपीआई के लिए, समाप्ति तिथि लेबल और विश्लेषण के प्रमाण पत्र पर प्रदान की जाएगी। मध्यवर्ती या एक पुनर्परीक्षण की तारीख के साथ एपीआई के लिए, पुनर्परीक्षण तारीख को लेबल और/या विश्लेषण प्रमाण पत्र पर दर्शाया जाएगा।

11.4.3 इस प्रमाण पत्र में, स्वीकार्य सीमा और प्राप्त किए गए संख्यात्मक परिणामों (यदि परीक्षण परिणाम संख्यात्मक हैं) सहित कम्पेंडियल अथवा उपभोक्ता की अपेक्षाओं के अनुसार किए गए प्रत्येक परीक्षण को सूचीबद्ध किया जाएगा।

11.4.4 इन प्रमाण पत्रों को गुणवत्ता इकाई (इकाइयों) से अधिकृत कर्मियों द्वारा दिनांकित और हस्ताक्षरित किया जाएगा और इनमें मूल विनिर्माता का नाम, पता और टेलीफोन नंबर दर्शाया जाएगा। जहां एक रिपैकर या रीप्रोसेसर द्वारा विश्लेषण किया गया है, ऐसे मामलों में विश्लेषण प्रमाण पत्र में रिपैकर या रीप्रोसेसर का नाम, पता और टेलीफोन नंबर और मूल विनिर्माता के नाम का संदर्भ दर्शाया जाएगा।

11.4.5 यदि नए प्रमाण पत्र रिपैकर्स या रिप्रोसेसरों, एजेंटों या दलालों द्वारा या उनकी ओर से जारी किए जाते हैं, तो इन प्रमाणपत्रों में उस प्रयोगशाला का नाम, पता और टेलीफोन नंबर दर्शाया जाएगा जिसने विश्लेषण किया है। उनमें मूल निर्माता के नाम और पते और मूल बैच प्रमाणपत्र के संदर्भ भी शामिल होंगे, जिसकी एक प्रति संलग्न की जाएगी।

11.5 एपीआई की स्थिरता संबंधी निगरानी

11.5.1 चल रहे परीक्षण का को एपीआई की स्थिरता संबंधी विशेषताओं की निगरानी करने के लिए एक दस्तावेजबद्ध कार्यक्रम डिज़ाइन किया जाएगा और उपयुक्त भंडारण स्थितियों और पुनः परीक्षण या समाप्ति तिथियों की पुष्टि करने के लिए इनके परिणामों का उपयोग किया जाएगा।

11.5.2 स्थिरता परीक्षण में उपयोग की जाने वाली परीक्षण प्रक्रियाओं को सत्यापित किया जाना चाहिए और इनमें स्थिरता संबंधी संकेत दर्शाए जाने चाहिए।

11.5.3 स्थिरता संबंधी नमूने कंटेनर में संग्रहीत किए जाएंगे जो बाजार कंटेनरों के अनुरूप बने हों। उदाहरण के लिए, यदि एपीआई का फायबर ड्रम के भीतर थैलों में विपणन किया जाता है, तो स्थिरता संबंधी नमूनों को भी उसी सामग्री के थैलों में और जिन ड्रमों एपीआई का विपणन किया जाता है उन की अथवा समान दिखने वाली सामग्री संरचना के छोटे ड्रमों में पैक किया जा सकता है।

11.5.4 आम तौर पर प्रथम तीन वाणिज्यिक उत्पादन बैचों को पुनः परीक्षण या समाप्ति की तिथि को सुनिश्चित करने के लिए स्थिरता निगरानी कार्यक्रम पर रखा जाएगा। हालांकि, जहां पिछले अध्ययनों के आंकड़े बताते हैं कि एपीआई के कम से कम दो वर्षों तक स्थिर रहने की उम्मीद है, वहाँ तीन से कम बैचों का उपयोग किया जा सकता है।

11.5.5 इसके बाद, विनिर्मित एपीआई द्वारा के प्रति वर्ष कम से कम एक बैच (जब तक उस वर्ष कोई भी बैच उत्पादित नहीं किया गया हो) को स्थिरता निगरानी कार्यक्रम में जोड़ा जाएगा और स्थिरता की पुष्टि करने के लिए कम से कम वर्ष में एक बार इसका परीक्षण किया जाएगा।

11.5.6 कम शेल्फ लाइफ वाले एपीआई के लिए, परीक्षण अधिक बार किया जाएगा। उदाहरण के लिए, एक साल या उससे कम की शेल्फ लाइफ वाले जैव प्रौद्योगिकी/जैविक और अन्य एपीआई के लिए स्थिरता संबंधी नमूने प्राप्त किए जाएंगे और प्रथम तीन महीने के लिए मासिक आधार पर और उसके बाद तीन माह के अंतराल पर परीक्षण किया जाएगा। जब मौजूद डेटा यह पुष्टि करते हैं कि एपीआई की स्थिरता से समझौता नहीं किया गया है, विशिष्ट परीक्षण अंतराल (जैसे नौ महीने पर परीक्षण) को समाप्त करने पर विचार किया जा सकता है।

11.6 समाप्ति और पुनः परीक्षण का तिथि-निर्धारण

11.6.1 जब एक मध्यवर्ती को विनिर्माता की सामग्री प्रबंधन प्रणाली के नियंत्रण बाहर स्थानांतरित किए जाने की इच्छा व्यक्त करता है और से और एक समाप्ति संबंधी अथवा पुनर्परीक्षण संबंधी तारीख निर्धारित की जाती है तो स्थिरता संबंधी सहायक जानकारी उपलब्ध कराई जाएगी (उदाहरण के लिए प्रकाशित डेटा और परीक्षण परिणाम)।

11.6.2 एक एपीआई की समाप्ति या पुनः परीक्षण संबंधी तारीख स्थिरता अध्ययन से प्राप्त डेटा के मूल्यांकन पर आधारित होगी। सामान्य पद्धति एक पुनः परीक्षण तिथि का उपयोग करना है, समाप्ति तिथि नहीं।

11.6.3 प्रारंभिक एपीआई की समाप्ति या पुनः परीक्षण तिथियां पायलट-स्केल बैचों पर आधारित हो सकती हैं यदि:

- (i) पायलट बैच निर्माण की ऐसी विधि और एक प्रक्रिया को लागू करते हैं जो एक वाणिज्यिक विनिर्माण पैमाने पर उपयोग की जाने वाली अंतिम प्रक्रिया के अनुरूप है; तथा
- (ii) एपीआई की गुणवत्ता किसी वाणिज्यिक पैमाने पर बनाई जाने वाली सामग्री का निरूपण करती है।

11.6.4 एक पुनः परीक्षण करने के उद्देश्य से एक प्रतिनिधि नमूना लिया जाएगा।

11.7 रिजर्व/रिटेंशन नमूने

11.7.1 आरक्षित नमूने का पैकेजिंग और होल्डिंग एपीआई के प्रत्येक बैच की गुणवत्ता के संभावित भविष्य के मूल्यांकन के उद्देश्य से है और भविष्य में स्थिरता परीक्षण के लिए नहीं है।

- 11.7.2 एपीआई के प्रत्येक बैच के उचित रूप से अभिज्ञान रिजर्व नमूने बैच के विनिर्माता द्वारा निर्धारित समाप्ति तिथि के बाद, या बैच के वितरण के तीन साल बाद, जो भी लंबा हो, एक वर्ष के लिए बनाए रखा जाएगा। पुनःपरीक्षण तिथियों वाले एपीआई के लिए, इसी तरह के आरक्षित नमूनों को विनिर्माता द्वारा बैच पूरी तरह से वितरित किए जाने के बाद तीन साल के लिए बनाए रखा जाएगा।
- 11.7.3 आरक्षित नमूना उसी पैकेजिंग सिस्टम में संग्रहीत किया जाएगा जिसमें एपीआई संग्रहीत है या जो विपणन पैकेजिंग सिस्टम की तुलना में बराबर या अधिक सुरक्षात्मक है। कम से कम दो पूर्ण कॉम्पेंडियल विश्लेषण करने के लिए या जब कोई फार्माकोपियल मोनोग्राफ नहीं होता है, तो दो पूर्ण विशिष्टता विश्लेषण करने के लिए पर्याप्त मात्राएं रखी जाएंगी।

12. सत्यापन

12.1 सत्यापन नीति

- 12.1.1 उत्पादन की प्रक्रियाओं, सफाई प्रक्रियाओं, विश्लेषणात्मक पद्धतियों, इन-प्रोसेस कंट्रोल टेस्ट प्रक्रियाओं, कम्प्यूटरीकृत सिस्टम और डिजाइन, समीक्षा, अनुमोदन और प्रत्येक सत्यापन चरण के दस्तावेजीकरण के लिए जिम्मेदार कर्मियों के सत्यापन सहित सत्यापन के प्रति कंपनी की समग्र नीति, इरादों और दृष्टिकोण को दस्तावेजबद्ध किया जाएगा।
- 12.1.2 महत्वपूर्ण पैरामीटर और विशेषताओं की इनके विकास चरण के दौरान या ऐतिहासिक डेटा के आधार पर सामान्य रूप से पहचान की जाएगी और पुनरुत्पादन संचालन के लिए जरूरी श्रेणियां तय की जाएंगी। इसमें निम्नलिखित शामिल होगा:
- (i) अपने महत्वपूर्ण उत्पाद विशेषताओं के संदर्भ में एपीआई को परिभाषित करना;
 - (ii) ऐसे प्रक्रिया पैरामीटर की पहचान करना जो एपीआई की महत्वपूर्ण गुणवत्ता विशेषताओं को प्रभावित कर सकते हैं;
 - (iii) नियमित विनिर्माण और प्रक्रिया नियंत्रण के दौरान उपयोग किए जाने वाले प्रत्येक महत्वपूर्ण प्रक्रिया पैरामीटर के लिए सीमा निर्धारित करना।
- 12.1.3 उन परिचालनों के लिए सत्यापन बढ़ाया जाएगा। जिन्हें एपीआई की गुणवत्ता और शुद्धता के लिए महत्वपूर्ण निर्धारित किया गया है।

12.2 प्रमाणीकरण प्रलेखन

- 12.2.1 एक लिखित सत्यापन प्रोटोकॉल स्थापित किया जाएगा जो निर्दिष्ट करता है कि एक विशेष प्रक्रिया का सत्यापन कैसे किया जाएगा। प्रोटोकॉल की समीक्षा की जाएगी और गुणवत्ता इकाई (ओं) और अन्य नामित इकाइयों द्वारा इनका अनुमोदन किया जाएगा।
- 12.2.2 सत्यापन प्रोटोकॉल महत्वपूर्ण प्रक्रिया चरणों और स्वीकृति मानदंडों के साथ-साथ आयोजित किए जाने वाले सत्यापन के प्रकार (उदाहरण पूर्वदर्शी, संभावित या समवर्ती) और प्रक्रिया की संख्या को निर्दिष्ट करेगा।
- 12.2.3 प्रमाणीकरण रिपोर्ट जो सत्यापन प्रोटोकॉल को क्रॉस रेफरेंस करता है, प्राप्त किए गए परिणामों को संक्षेप में, किसी भी विचलन पर टिप्पणी करने और उपयुक्त निष्कर्षों को चित्रित करने के लिए तैयार किया जाएगा, जिसमें अक्षमताओं को सही करने के लिए परिवर्तन की सिफारिश भी शामिल है।
- 12.2.4 सत्यापन प्रोटोकॉल से कोई भी बदलाव का उचित न्याय संगतता के साथ दस्तावेज किया जाएगा।

12.3 योग्यता

- 12.3.1 प्रक्रिया सत्यापन प्रक्रिया शुरू करने से पहले, महत्वपूर्ण उपकरण और सहायक प्रणाली की उपयुक्त योग्यता पूरी की जाएगी। योग्यता का निर्धारण आमतौर पर निम्नलिखित गतिविधियों को व्यक्तिगत रूप से या संयुक्त रूप से आयोजित करके किया जाता है,

- (i) डिज़ाइन योग्यता (डीक्यू): दस्तावेजी सत्यापन कि सुविधाओं, उपकरण या प्रणाली का प्रस्तावित डिज़ाइन उद्देश्य के लिए उपयुक्त है;
- (ii) स्थापना योग्यता (आईक्यू): दस्तावेज सत्यापन, उपकरण या प्रणाली, स्थापित या संशोधित रूप में, अनुमोदित डिज़ाइन, निर्माता की सिफारिशों और/या उपयोगकर्ता की आवश्यकताओं का अनुपालन करते हैं;
- (iii) प्रचालनात्मक योग्यता (ओक्यू): इसमें यह दस्तावेजीकृत सत्यापन किया जात है कि स्थापित या संशोधित उपकरण या सिस्टम, अनुमानित ऑपरेटिंग श्रेणियों के अनुसार कार्य करते हैं;
- (iv) निष्पादन योग्यता (पीक्यू): इसमें यह दस्तावेज सत्यापन किया जात है कि ये उपकरण और सहायक प्रणाली, जो एक साथ जुड़े हुए हैं, अनुमोदित प्रक्रिया विधि और विनिर्देशों के आधार पर प्रभावी ढंग से और पुनरुत्पादन कर सकते हैं।

12.4 प्रक्रिया वेलिडेशन के दृष्टिकोण

12.4.1 प्रक्रिया सत्यापन (पीवी) दस्तावेजी प्रमाण है कि स्थापित पैरामीटर के भीतर संचालित प्रक्रिया प्रभावी ढंग से और पुनरुत्पादन कर सकती है ताकि मध्यवर्ती या एपीआई अपने पूर्व निर्धारित विनिर्देशों और गुणवत्ता विशेषताओं को पूरा कर सके।

12.4.2 सत्यापन के तीन दृष्टिकोण हैं। संभावित सत्यापन पसंदीदा दृष्टिकोण है, लेकिन ऐसे अपवाद हैं जहां अन्य दृष्टिकोणों का उपयोग किया जा सकता है। ये तीन दृष्टिकोण और उनकी प्रयोज्यता निम्नलिखित हैं।

12.4.3 संभावित सत्यापन सामान्य रूप से सभी एपीआई प्रक्रियाओं के लिए किया जाएगा जैसा कि धारा 12.1.3 में किया गया है। एपीआई प्रक्रिया पर किए गए संभावित सत्यापन को उस एपीआई से निर्मित एफपीपी के वाणिज्यिक वितरण से पहले पूरा किया जाएगा।

12.4.4 समवर्ती सत्यापन तब किया जा सकता है जब किए जा रहे दोहरे उत्पादन से आंकड़ें अनुपलब्ध हो क्योंकि केवल सीमित संख्या में एपीआई बैचों का उत्पादन किया गया है, एपीआई बैचों को बार-बार उत्पादित किया जाता है, या एपीआई बैचों को एक वैध प्रक्रिया द्वारा उत्पादित किया जाता है जिसे संशोधित किया गया है। समवर्ती सत्यापन के पूरा होने से पहले, बैच को जारी किया जा सकता है और एपीआई बैचों की पूरी निगरानी और परीक्षण के आधार पर वाणिज्यिक वितरण के लिए एफपीपी में उपयोग किया जा सकता है।

12.4.5 अच्छी तरह से स्थापित प्रक्रियाओं के लिए पूर्वव्यापी सत्यापन के लिए एक अपवाद बनाया जा सकता है जिसका उपयोग कच्चे माल, उपकरण, सिस्टम, सुविधाओं या उत्पादन प्रक्रिया में बदलाव के कारण एपीआई गुणवत्ता में महत्वपूर्ण परिवर्तनों के बिना किया गया है। इस सत्यापन दृष्टिकोण का ऐसी परिस्थितियों में उपयोग किया जा सकता है जहां:

- (1) गंभीर गुणवत्ता विशेषताओं और महत्वपूर्ण प्रक्रिया मानकों की पहचान की गई है।
- (2) उपयुक्त इन-प्रोसेस स्वीकृति मानदंड और नियंत्रण स्थापित किए गए हैं।
- (3) ऑपरेटर त्रुटि या उपकरण की विफलता से संबंधित उपकरण विफलताओं के अलावा अन्य कारणों के लिए जिम्मेदार महत्वपूर्ण प्रक्रिया या उत्पाद संबंधी कोई विफलता नहीं हुई है।
- (4) मौजूदा एपीआई के लिए अशुद्धता समर्थक स्थापित किए गए हैं।

12.4.6 बैचों का चयन समीक्षा अवधि के दौरान किए गए सभी बैचों का प्रतिनिधित्व करेंगे, जिसमें ऐसे बैच भी शामिल हैं जो विशिष्टताओं को पूरा करने में विफल रहे हैं, और प्रक्रिया स्थिरता का प्रदर्शन करने के लिए संख्या में लाभकारी होंगे। प्रक्रिया को पूर्ववर्ती रूप से सत्यापित करने के लिए डेटा प्राप्त करने के लिए बनाए गए नमूनों का परीक्षण किया जा सकता है।

12.5 प्रक्रिया सत्यापन कार्यक्रम

12.5.1 सत्यापन के लिए अपनाई जा रही प्रक्रियाओं की जटिलता या प्रक्रिया में परिवर्तन जिन पर विचार किया जा रहा है की गहनता पर निर्भर करेंगी। संभावित और समवर्ती सत्यापन के लिए, लगातार तीन सफल उत्पादन बैचों का

उपयोग एक गाइड के रूप में किया जाएगा, लेकिन ऐसी स्थितियां हो सकती हैं जहां अतिरिक्त प्रक्रिया की स्थिरता साबित करने के लिए जरूरी हैं (उदाहरण: जटिल एपीआई प्रक्रियाएं या लंबे समय तक पूर्णकालिक प्रक्रियाओं के साथ एपीआई प्रक्रियाएं)। आम तौर पर, पूर्वव्यापी सत्यापन के लिए, प्रक्रिया स्थिरता का आकलन करने के लिए लगातार 10 से 30 बैचों के डेटा की जांच की जाएगी, लेकिन अगर विवेकपूर्ण हो, तो कम बैचों की जांच की जा सकती है।

12.5.2 प्रक्रिया सत्यापन अध्ययन के दौरान गंभीर प्रक्रिया मानकों को नियंत्रित और इनकी निगरानी की जाएगी। ऐसे प्रक्रिया मानक जो गुणवत्ता से संबंधित हैं, जैसे कि ऊर्जा खपत या उपकरण के उपयोग को कम करने के लिए नियंत्रित परिवर्तनीय उपायों की, प्रक्रिया सत्यापन में शामिल होने की आवश्यकता नहीं है।

12.5.3 प्रक्रिया सत्यापन यह स्वीकार करेगा कि प्रत्येक एपीआई के लिए अशुद्धता प्रस्ताव सीमा के भीतर है। अशुद्धता समर्थक ऐतिहासिक डेटा से तुलनात्मक या बेहतर होगा, जहां लागू हो, प्रक्रिया विकास के दौरान या मुख्य नैदानिक और विषाक्त विज्ञान अध्ययनों के लिए उपयोग किए जाने वाले बैचों के लिए प्रोफाइल का निर्धारण किया जाता है।

12.6 सत्यापित पद्धतियों की आवधिक समीक्षा

पद्धतियों और प्रक्रियाओं का आवधिक तौर पर मूल्यांकन किया जाएगा ताकि यह सत्यापित किया जा सके कि वे अभी भी वैध तरीके से परिचालन कर रहे हैं। जहां पद्धति या प्रक्रिया में किसी महत्वपूर्ण परिवर्तन के लिए संकेत नहीं किया गया है, और एक गुणवत्ता समीक्षा यह सुनिश्चित करती है कि पद्धति या प्रक्रिया लगातार अपने विनिर्देशों को पूरा करने के लिए सामग्री का उत्पादन कर रही है, आम तौर पर पुनर्मूल्यांकन की कोई आवश्यकता नहीं है।

12.7 सफाई सत्यापन

12.7.1 सफाई प्रक्रियाओं को सामान्य रूप से सत्यापित किया जाएगा। सामान्य सफाई सत्यापन में उन परिस्थितियों या प्रक्रिया चरणों को निर्देशित किया जाएगा जहां सामग्री के प्रदूषण या वाहक को एपीआई गुणवत्ता के लिए सबसे बड़ा जोखिम होता है। उदाहरण के लिए, ऐसे मामलों में जहां शुरुआती उत्पादन में उपकरण सफाई प्रक्रियाओं को सत्यापित करने के लिए अनावश्यक हो सकता है वहां अवशेषों को बाद के आशोधन चरणों से हटा दिया जाता है।

12.7.2 सफाई प्रक्रियाओं का सत्यापन वास्तविक उपकरण उपयोग पैटर्न में भी लागू होगा। यदि विभिन्न एपीआई या इंटरमीडिएट एक ही उपकरण में निर्मित होते हैं और उपकरण एक ही प्रक्रिया द्वारा साफ किए जाते हैं, तो एक प्रतिनिधि मध्यवर्ती या एपीआई सत्यापन की सफाई के लिए चुना जा सकता है। यह चयन सफाई, विषाक्तता और स्थिरता के आधार पर सफाई और अवशेष सीमा की गणना की घुलनशीलता और भिन्नता पर आधारित होगा।

12.7.3 सफाई सत्यापन प्रोटोकॉल उपकरणों को साफ करने, प्रक्रियाओं, सामग्रियों, स्वीकार्य सफाई स्तर, निगरानी और नियंत्रित और विश्लेषणात्मक तरीकों के लिए पैरामीटर का वर्णन करेगा। प्रोटोकॉल नमूने के प्रकार और उन्हें कैसे एकत्र और लेबल किया जाएगा को भी इंगित करेगा।

12.7.4 नमूनाकरण में अघुलनशील और घुलनशील अवशेषों का पता लगाने के लिए, उपयुक्त के रूप में, उपयुक्त के रूप में, स्वैबिंग, रिजिंग या वैकल्पिक तरीकों (उदा: प्रत्यक्ष निष्कर्षण) शामिल होगा। उपयोग की जाने वाली नमूना पद्धतियां सफाई के बाद उपकरण सतहों पर शेष अवशेषों के स्तर को मात्रात्मक रूप से मापने में सक्षम होंगी। स्वैब नमूना अव्यवहारिक हो सकता है जब उपकरण संपर्क सतहों के उपकरण और / या प्रक्रिया सीमाओं के कारण उत्पाद संपर्क सतह आसानी से सुलभ नहीं होती है (उदाहरण के लिए होज़ की आंतरिक सतह, स्थानांतरण पाइप, जहरीले पदार्थों को संभालने के लिए छोटे बंदरगाहों के साथ रिएक्टर टैंक और माइक्रोनाइज़र और माइक्रोफ्लो यूडाइज़र जैसे छोटे जटिल उपकरण)।

12.7.5 अवशेषों या दूषित पदार्थों का पता लगाने के लिए संवेदनशीलता के साथ मान्य विश्लेषणात्मक तरीकों का उपयोग किया जाएगा। प्रत्येक विश्लेषणात्मक विधि के लिए पहचान सीमा अवशेष या प्रदूषक के स्थापित स्वीकार्य स्तर का पता लगाने के लिए संवेदनशील रूप से संवेदनशील होगी। विधि के प्राप्य वसूली स्तर की स्थापना की जाएगी। अवशेष सीमा व्यावहारिक, प्राप्त करने योग्य और सत्यापन योग्य होगी और सबसे हानिकारक अवशेष पर आधारित

हो जाएगी। एपीआई की न्यूनतम ज्ञात फार्माकोलॉजिकल, विषाक्त या शारीरिक गतिविधि या इसके सबसे हानिकारक घटक के आधार पर सीमाएं स्थापित की जा सकती हैं।

- 12.7.6 उपकरण सफाई या स्वच्छता अध्ययन उन प्रक्रियाओं के लिए सूक्ष्मजीवविज्ञान और एंडोटोक्सिन संदूषण की आवश्यकताओं को पूरा करेंगे जहां एपीआई में कुल सूक्ष्मजीववैज्ञानिक संख्या या एंडोटोक्सिन को कम करने की आवश्यकता है, या अन्य प्रक्रियाएं जहां इस तरह के प्रदूषण चिंता का विषय हो सकता है (उदाहरण के लिए गैर-स्टेराईल एपीआई का उपयोग स्टेराईल उत्पादों का निर्माण करने के लिए)।
- 12.7.7 सफाई प्रक्रियाओं की निगरानी सत्यापन के बाद उचित अंतराल पर की जाएगी ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि नियमित प्रक्रिया के दौरान उपयोग की जाने वाली ये प्रक्रियाएं प्रभावी हैं। उपकरण की सफाई की निगरानी जहां संभव हो विश्लेषणात्मक परीक्षण और दृश्य परीक्षा द्वारा की जा सकती है, दृश्य निरीक्षण छोटे क्षेत्रों में अभिकेंद्रित सकल प्रदूषण का पता लगाने की अनुमति दे सकता है जो अन्यथा नमूनाकरण और / या विश्लेषण द्वारा ज्ञात नहीं रह सकता है।

12.8 विश्लेषणात्मक तरीकों का सत्यापन

- 12.8.1 विश्लेषणात्मक तरीकों को तब तक मान्य किया जाएगा जब तक कि नियोजित विधि प्रासंगिक फार्माकोपिया या अन्य मान्यता प्राप्त मानक संदर्भ में शामिल न हो। उपयोग की जाने वाली सभी परीक्षण विधियों की उपयुक्तता तब भी उपयोग की वास्तविक स्थितियों और दस्तावेज के तहत सत्यापन की जाएगी।
- 12.8.2 विश्लेषणात्मक तरीकों के सत्यापन से संबंधित आईसीएच दिशानिर्देशों के भीतर शामिल विशेषताओं पर विचार करने के लिए विधियों को मान्य किया जाएगा। विश्लेषणात्मक सत्यापन की डिग्री विश्लेषण के उद्देश्य और एपीआई उत्पादन प्रक्रिया के चरण को आगे बढ़ाएगी।
- 12.8.3 विश्लेषणात्मक तरीकों के सत्यापन शुरू करने से पहले विश्लेषणात्मक उपकरणों के उचित योग्यता पर विचार किया जाएगा।
- 12.8.4 पूर्ण अभिलेख को वैध विश्लेषणात्मक विधि के किसी भी संशोधन के रखरखाव के लिए बनाए रखा जाएगा। इस तरह के रिकॉर्ड में संशोधन और उपयुक्त डेटा का कारण यह सत्यापित करने के लिए होगा कि संशोधन से ऐसा परिणाम निकलता है जो स्थापित विधि के रूप में सटीक और विश्वसनीय हैं।

13. नियंत्रण परिवर्तन

- 13.1 सभी परिवर्तनों का मूल्यांकन करने के लिए एक औपचारिक नियंत्रण परिवर्तन प्रणाली स्थापित की जाएगी जो मध्यस्थ अथवा एपीआई के उत्पादन और नियंत्रण को प्रभावित कर सके।
- 13.2 लिखित प्रक्रियाओं में कच्चे माल में परिवर्तन की पहचान, दस्तावेजीकरण, उपयुक्त समीक्षा और इनके अनुमोदन, विशिष्टताओं, विश्लेषणात्मक पद्धतियों, सुविधाओं, सहायक प्रणालियों, उपकरणों (कम्प्यूटर हार्डवेयर सहित), प्रक्रिया चरणों, लैबल प्रक्रिया और पैकेजिंग सामग्री तथा कम्प्यूटर साफ्टवेयर को भी सम्मिलित किया जाएगा।
- 13.3 जीएमपी में प्रासंगिक परिवर्तनों के लिए किसी प्रस्ताव की उचित संगठनात्मक इकाइयों द्वारा प्रारूपण, समीक्षा और अनुमोदन किया जाएगा और इसे गुणवत्ता इकाई द्वारा समीक्षा और अनुमोदित किया जाएगा।
- 13.4 इंटरमीडिएट या एपीआई की गुणवत्ता पर प्रस्तावित परिवर्तन के संभावित प्रभाव का मूल्यांकन किया जाएगा। एक वर्गीकरण प्रक्रिया ही किसी मान्य प्रक्रिया में परिवर्तन को न्यायसंगत बनाने के लिए आवश्यक परीक्षण, सत्यापन और दस्तावेजीकरण के स्तर को निर्धारित करने में मदद कर सकती है। परिवर्तन को उनकी प्रकृति और सीमा के आधार पर और इन परिवर्तनों की प्रक्रिया पर पड़ने वाले प्रभाव के आधार पर वर्गीकरण (उदाहरण के लिए मामूली या प्रमुख) किया जा सकता है। वैज्ञानिक निर्णयों का उपयोग यह निर्धारित करने के लिए किया जाएगा कि एक वैध प्रक्रिया में बदलाव को उचित ठहराने के लिए अतिरिक्त परीक्षण और सत्यापन अध्ययन उचित हैं।
- 13.5 अनुमोदित परिवर्तनों को लागू करते समय, यह सुनिश्चित करने के लिए उपाय किए जाएंगे कि परिवर्तन से प्रभावित सभी दस्तावेजों को संशोधित किया गया है।

- 13.6 इन परिवर्तनों के लागू होने के बाद, बनाए गए पहले बैचों का मूल्यांकन किया जाएगा या परिवर्तन के तहत परीक्षण किया जाएगा।
- 13.7 स्थापित प्रतिस्थापन या समाप्ति तिथियों को प्रभावित करने के लिए महत्वपूर्ण परिवर्तनों की संभावना का मूल्यांकन किया जाएगा। यदि आवश्यक हो, तो संशोधित प्रक्रिया द्वारा तैयार इंटरमीडिएट या एपीआई के नमूनों को एक त्वरित स्थिरता कार्यक्रम पर रखा जा सकता है और / या इन्हें स्थिरता निगरानी कार्यक्रम में जोड़ा जा सकता है।
- 13.8 वर्तमान खुराक फॉर्म के निर्माताओं को स्थापित उत्पादन और प्रक्रिया नियंत्रण प्रक्रियाओं में बदलावों की सूचना देंगे जो एपीआई की गुणवत्ता को प्रभावित कर सकते हैं।

14. सामग्री का अस्वीकृति और पुनः उपयोग

14.1 अस्वीकृति

- 14.1.1 स्थापित विनिर्देशों को पूरा करने में असफल इंटरमीडिएट्स और एपीआई को इसी तरह के और संगरोध के रूप में पहचान की जाएंगी। इन इंटरमीडिएट्स या एपीआई को नीचे वर्णित के अनुसार पुनः संसाधित या पुनः कार्य किया जा सकता है। अस्वीकृत सामग्रियों का अंतिम निपटान दर्ज किया जाएगा।

14.2 पुनःप्रसंस्करण

- 14.2.1 एक इंटरमीडिएट या एपीआई पेश करना, जिसमें किसी मानक या विनिर्देशों के अनुपालन नहीं किया जाता है, क्रिस्टलाइजेशन चरण या अन्य उचित रासायनिक या भौतिक हेरफेर संबंधी चरणों (जैसे आसवन, फाइट्रेशन, क्रोमैटोग्राफी, मिलिंग) को दोहराकर इसे प्रक्रियाधीन और पुनः प्रसंस्करण और पुनः प्रसंस्करण करना शामिल है। स्थापित विनिर्माण प्रक्रिया का हिस्सा आमतौर पर स्वीकार्य माना जाता है। हालांकि, यदि इस तरह के पुनः प्रसंस्करण का उपयोग अधिकांश बैचों के लिए किया जाता है तो इसे मानक विनिर्माण प्रक्रिया के हिस्से के रूप में शामिल किया जाएगा।
- 14.2.2 इन-प्रोसेस कंट्रोल टेस्ट के बाद एक प्रक्रिया चरण को जारी रखने से पता चला है कि चरण अधूरा है और इसे सामान्य प्रक्रिया का हिस्सा माना जाता है। इसे पुनः प्रसंस्करण नहीं माना जाता है।
- 14.2.3 असुरक्षित सामग्री को एक प्रक्रिया में वापस पेश करना और रासायनिक प्रतिक्रिया को दोहराया जाना की तब तक पुनः प्रसंस्करण माना जाता है जब तक कि यह स्थापित प्रक्रिया का हिस्सा न हो। इस तरह के पुनः प्रसंस्करण सावधानीपूर्वक मूल्यांकन से पहले किए जाएंगे ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि इंटरमीडिएट या एपीआई की गुणवत्ता उप-उत्पादों और ओवर-रिएक्टेड सामग्रियों के संभावित गठन के कारण प्रतिकूल रूप से प्रभावित न हो।

14.3 पुनः कार्यशील बनाना

- 14.3.1 बैच को फिर से चालू करने के संबंध में निर्णय लेने से पहले, जो स्थापित मानकों या विनिर्देशों के अनुरूप नहीं है, गैर-अनुरूपता के कारण की जांच की जाएगी।
- 14.3.2 पुनः चालू किए गए बैचों को उपयुक्त मूल्यांकन, परीक्षण, स्थिरता परीक्षण के अधीन किया जाएगा, यदि वांछित और प्रलेखन यह दिखाने के लिए कि पुनर्नवीनीकरण उत्पाद मूल प्रक्रिया द्वारा उत्पादित समकक्ष गुणवत्ता का है। समवर्ती सत्यापन अक्सर पुनर्विक्रय प्रक्रियाओं के लिए उचित सत्यापन दृष्टिकोण होता है। यह एक प्रोटोकॉल को पुनर्विक्रय प्रक्रिया को समाप्त करने की अनुमति देता है, यह कैसे किया जाएगा और अपेक्षित परिणाम। यदि पुनर्निर्मित करने के लिए केवल एक बैच है, तो कोई रिपोर्ट लिखी जा सकती है और इसे स्वीकार्य होने के बाद बैच जारी किया जाता है।
- 14.3.3 स्थापित प्रक्रिया द्वारा निर्मित बैचों के साथ प्रत्येक पुनः चालू बैच की अशुद्धता प्रोफाइल की तुलना करने के लिए प्रक्रियाओं को व्यवस्था की जाएगी। जहां पुनर्नवीनीकरण बैच की विशेषता के लिए नियमित विश्लेषणात्मक विधियां अपर्याप्त हैं, अतिरिक्त विधियों का उपयोग किया जाएगा।

14.4 सामग्री और सॉल्वेंट्स की वसूली

- 14.4.1 रिएक्टेंट्स, इंटरमीडिएट्स या एपीआई की रिकवरी (जैसे मदर लिक्योर अथवा फिल्ट्रेट्स) से स्वीकार्य माना जाता है, बशर्ते कि वसूली के लिए अनुमोदित प्रक्रियाएं मौजूद हों और वसूल की गई सामग्री उनके इच्छित उपयोग के लिए उपयुक्त विनिर्देशों को पूरा करे।
- 14.4.2 सॉल्वेंट्स को उसी प्रक्रियाओं में या विभिन्न प्रक्रियाओं में पुनर्प्राप्त और पुनः उपयोग किया जा सकता है, बशर्ते कि पुनर्प्राप्ति प्रक्रियाओं को नियंत्रित और निगरानी की जाए ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि सॉल्वेंट्स अन्य अनुमोदित सामग्रियों के पुनः उपयोग या आने से पहले उपयुक्त मानकों को पूरा करते हैं।
- 14.4.3 ताजा और पुनर्प्राप्त सॉल्वेंट्स और अभिकर्मकों को जोड़ा जा सकता है यदि पर्याप्त परीक्षण ने उन सभी विनिर्माण प्रक्रियाओं के लिए अपनी उपयुक्तता दिखायी है जिसमें उनका उपयोग किया जा सकता है।
- 14.4.4 वसूल किए गए सॉल्वेंट्स, मदर लिक्योर और अन्य वसूल की गई सामग्रियों के उपयोग का पर्याप्त रूप से दस्तावेजीकरण किया जाएगा।

14.5 आय

- 14.5.1 अर्जित किए गए इंटरमीडिएट्स या एपीआई को इसी तरह के और संगरोध के रूप में पहचाना जाएगा।
- 14.5.2 यदि जिन शर्तों के तहत इंटरमीडिएट्स या एपीआई लौटे हैं, उनकी वापसी से पहले या उसके दौरान रिटर्न दी गई है या उनके कंटेनरों की स्थिति उनकी गुणवत्ता पर संदेह रखती है, लौटे इंटरमीडिएट्स या एपीआई को उचित रूप से पुनः संसाधित, पुनर्निर्मित या नष्ट किया जाएगा।
- 14.5.3 रिटर्नड इंटरमीडिएट्स या एपीआई के रिकॉर्ड्स बनाए रखा जाएगा। प्रत्येक वापसी के लिए, दस्तावेज में निम्नलिखित शामिल होगा: (i) मालवाहक का नाम और पता;
- (ii) इंटरमीडिएट या एपीआई, बैच संख्या और मात्रा जो रिटर्न हुई है;
- (iii) रिटर्न का कारण; और
- (iv) इंटरमीडिएट या एपीआई का उपयोग या निपटान।

15. शिकायतें और इनका निपटान

- 15.1 सभी गुणवत्ता संबंधी शिकायतों, चाहे मौखिक रूप से या लिखित में प्राप्त हों, लिखित प्रक्रिया के अनुसार दर्ज और जांच की जाएगी।
- 15.2 शिकायत रिकॉर्ड में शामिल होंगे:
- (i) शिकायतकर्ता का नाम और पता;
- (ii) नाम (और, जहां उचित, शीर्षक) और शिकायत जमा करने वाले व्यक्ति का टेलीफोन नंबर;
- (iii) शिकायत की प्रकृति (एपीआई के नाम और बैच संख्या सहित);
- (iv) शिकायत प्राप्ति की तारीख;
- (v) प्रारंभ में की गई कार्रवाई (जिसमें कार्यवाही करने वाले व्यक्ति की तिथियां और पहचान शामिल है);
- (vi) कोई भी की गई अनुवर्ती कार्रवाई;
- (vii) मूल शिकायतकर्ता को उपलब्ध कराया गया उत्तर (जिस तारीख को प्रत्युत्तर भेजा गया था); और
- (viii) इंटरमीडिएट या एपीआई बैच या सम्पूर्ण पर अंतिम निर्णय।
- 15.3 अतिरिक्त कार्रवाई करने और यदि उपयुक्त हो, तत्काल सुधारात्मक कार्रवाई करने के मद्देनजर, उत्पाद से संबंधित आवृत्तियों और गंभीरता का मूल्यांकन करने के लिए शिकायतों के रिकॉर्ड्स को बनाए रखा जाएगा।

- 15.4 एक लिखित प्रक्रिया शुरू की जाएगी जो परिस्थितियों को परिभाषित करेगी जिसके तहत मध्यवर्ती या एपीआई का निपटान करने पर किया जाएगा।
- 15.5 नियमन संबंधी प्रक्रिया यह निर्धारित करेगी सूचना का मूल्यांकन करने में किसे शामिल किया जाएगा शिकायत के निपटान संबंधी कार्यवाई कैसे शुरू की जाएगी, इस निपटान कार्यवाई के बारे में किसे सूचित किया जाएगा और निपटान की गई सामग्री का कैसे निपटान किया जाएगा।
- 15.6 इन शिकायतों की कार्यवाई के बारे में लाइसेंसिंग अधिकारियों को सूचित किया जाएगा।

16. अनुबंध निर्माता (प्रयोगशालाओं सहित)

- 16.1 सभी अनुबंध निर्माताओं (प्रयोगशालाओं सहित) इस गाइड में परिभाषित जीएमपी का पालन करेंगे। पारस्परिक तौर पर संदूषित होने की रोकथाम और ट्रेसिबिलिटी को बनाए रखने के लिए विशेष ध्यान दिया जाएगा।
- 16.2 ठेकेदार निर्माताओं (प्रयोगशालाओं सहित) का अनुबंधकर्ताओं द्वारा किए गए विशिष्ट संचालन के जीएमपी अनुपालन को सुनिश्चित करने के लिए अनुबंध दाता द्वारा मूल्यांकन किया जाएगा।
- 16.3 अनुबंधदाता और अनुबंध स्वीकारकर्ता के बीच एक लिखित और अनुमोदित अनुबंध या औपचारिक समझौता होगा जो प्रत्येक पक्ष के गुणवत्तापरक उपायों सहित जीएमपी जिम्मेदारियों के विस्तार से बताएगा।
- 16.4 अनुबंध जीएमपी के अनुपालन के लिए अनुबंध स्वीकारकर्ता की सुविधाओं का ऑडिट करने के लिए अनुबंधकर्ता को अनुमति देगा।
- 16.5 जहां उप-अनुबंध के लिए अनुमति है, वहां अनुबंध स्वीकारकर्ता किसी तीसरे पक्ष को अनुबंध के तहत अनुबंधित करने वाले किसी भी काम को ठेकेदार के पहले मूल्यांकन और व्यवस्था के अनुमोदन के बिना अनुबंधित नहीं करेगा।
- 16.6 उस कार्य स्थल पर विनिर्माण और प्रयोगशाला रिकॉर्ड रखा जाएगा जहां सभी कार्य निष्पादित किए जाते हैं और जहां ये रिकॉर्ड आसानी से उपलब्ध हो सकती है।
- 16.7 प्रक्रिया, उपकरण, परीक्षण विधियों, विनिर्देशों या अनुबंध संबंधी अन्य आवश्यकताओं में परिवर्तन तब तक नहीं किए जाएंगे जब तक अनुबंधदाता को सूचित नहीं किया जाता है और वे इन परिवर्तनों को मंजूरी दी जाती है।

17. प्रकोष्ठ संस्कृति / पोषण द्वारा निर्मित एपीआई के लिए विशिष्ट मार्गदर्शन

17.1 सामान्य

- 17.1.1 छोटे अणुओं के उत्पादन के लिए "पुरानी (क्लासिकल)" प्रक्रियाओं के लिए किण्वन के सिद्धांत और प्रोटीन और / या पॉलीपेप्टाइड्स के उत्पादन के लिए पुनः संयोजक और गैर-पुनः संयोजक जीवों का उपयोग करके प्रक्रियाओं के लिए समान हैं, हालांकि नियंत्रण की डिग्री अलग-अलग होगी। जहां व्यावहारिक, यह खंड इन भिन्नताओं का निवारण करेगा। सामान्य रूप से, प्रोटीन और पॉलीपेप्टाइड्स का उत्पादन करने के लिए प्रयुक्त जैव प्रौद्योगिकी प्रक्रियाओं के लिए नियंत्रण की डिग्री पुरानी (क्लासिकल) किण्वन प्रक्रियाओं की तुलना में अधिक है।
- 17.1.2 शब्द "बायोटेक्नोलॉजिकल प्रोसेस" (बायोटेक) उन कोशिकाओं या जीवों के उपयोग को संदर्भित करता है जो एपीआई बनाने के लिए पुनः संयोजक डीएनए, हाइब्रिडोमा या अन्य तकनीक द्वारा उत्पन्न या संशोधित किए गए हैं। बायोटेक्नोलॉजिकल प्रक्रियाओं द्वारा उत्पादित एपीआई में आम तौर पर प्रोटीन और पॉलीपेप्टाइड्स जैसे उच्च आणविक वजन पदार्थ होते हैं, जिसके लिए इस अनुभाग में विशिष्ट मार्गदर्शन दिया जाता है। कम आणविक वजन के कुछ एपीआई, जैसे कि एंटीबायोटिक्स, एमिनो एसिड, विटामिन और कार्बोहाइड्रेट, को पुनः संयोजक डीएनए तकनीक द्वारा भी उत्पादित किया जा सकता है। इन प्रकार के एपीआई के लिए नियंत्रण का स्तर शास्त्रीय किण्वन के लिए नियोजित समान है।
- 17.1.3 शब्द "क्लासिकल फर्मेंटेशन" शब्द उन प्रक्रियाओं को संदर्भित करता है जो प्रकृति में विद्यमान सूक्ष्मजीवों का उपयोग करते हैं और / या पारंपरिक तरीकों से संशोधित होते हैं (उदा: विकिरण या रासायनिक उत्परिवर्तन) एपीआई उत्पन्न करने के लिए। "शास्त्रीय किण्वन" द्वारा उत्पादित एपीआई आमतौर पर कम आणविक भार उत्पाद जैसे एंटीबायोटिक्स, एमिनो एसिड, विटामिन और कार्बोहाइड्रेट होते हैं।

17.1.4 कोशिका संस्कृति या किण्वन से एपीआई या इंटरमीडिएट्स का उत्पादन जैविक प्रक्रियाओं जैसे कि कोशिकाओं की खेती या जीवित जीवों से सामग्री के निष्कर्षण और शुद्धिकरण शामिल है। ध्यान दें कि इसमें भौतिक रसायन मॉड्यूल अतिरिक्त प्रक्रिया चरण हो सकते हैं, जो विनिर्माण प्रक्रिया का हिस्सा हैं। उपयोग की जाने वाली कच्ची सामग्री (मीडिया, बफर घटक) माइक्रोबायोलॉजिकल दूषित पदार्थों के विकास की संभावना प्रदान कर सकती है। उचित चरणों में प्रक्रिया के निर्माण और निगरानी के दौरान स्रोत, तैयारी की विधि, और एपीआई या इंटरमीडिएट के इरादे से उपयोग, बायोबर्डन, वायरल प्रदूषण, और / या एंडोटोक्सिन का नियंत्रण आवश्यक हो सकता है।

17.1.5 इंटरमीडिएट और / या एपीआई गुणवत्ता सुनिश्चित करने के लिए विनिर्माण के सभी चरणों में उचित नियंत्रण स्थापित किए जाएंगे। हालांकि यह गाइड सेल कलचर/किण्वन चरण से शुरू होता है, पूर्व चरणों (जैसे सेल बैंकिंग) उपयुक्त प्रक्रिया नियंत्रण के तहत किया जाएगा। इस गाइड में उस बिंदु से सेल संस्कृति/किण्वन शामिल है जिस पर विनिर्माण में उपयोग के लिए सेल बैंक का एक वियाल पुनर्प्राप्त किया जाता है।

17.1.6 प्रदूषण के जोखिम को कम करने के लिए उपयुक्त उपकरण और पर्यावरण नियंत्रण का उपयोग किया जाएगा। पर्यावरण की गुणवत्ता और निगरानी किए जाने के लिए स्वीकृति मानदंड उत्पादन और उत्पादन की स्थिति (खुले, बंद या निहित सिस्टम) में कदम पर निर्भर करेगा।

17.1.7 सामान्य रूप से, प्रक्रिया नियंत्रणों को ध्यान में रखा जाएगा:

- (i) कार्यरत सेल बैंक का रखरखाव (जहां उचित हो);
- (ii) इस कलचर का उचित इनोक्यूलेशन और विस्तार;
- (iii) किण्वन/सेल कलचर के दौरान महत्वपूर्ण ऑपरेटिंग पैरामीटर का नियंत्रण;
- (iv) सेल विकास, व्यवहार्यता (अधिकांश सेल कलचर प्रक्रियाओं के लिए) और उत्पादकता के लिए प्रक्रिया की निगरानी जहां उपयुक्त हो;
- (v) फसल और आशोधन प्रक्रियाएं जो मध्यवर्ती या एपीआई की कोशिकाओं, सेलुलर मलबे और मीडिया घटकों को संदूषण (विशेष रूप से किसी सूक्ष्मजीव प्रकृति के) से और गुणवत्ता की हानि से रक्षा करते हुए हटाते हैं;
- (vi) बायोबर्डन की निगरानी और जहां आवश्यक हो, उत्पादन के उचित चरणों में एंडोटोक्सिन का स्तर; तथा
- (vii) आईसीएच दिशानिर्देश Q5A (2) में वर्णित वायरल सुरक्षा चिंताएं।

17.1.8 जहां उचित हो, मीडिया घटकों को हटाने, सेल प्रोटीन को होस्ट करना, अन्य प्रक्रिया से संबंधित अशुद्धता, उत्पाद से संबंधित अशुद्धता और दूषित पदार्थों को हटाने संबंधी प्रक्रियाओं का प्रदर्शन किया जाएगा।

17.2 सेल बैंक रखरखाव और रिकॉर्ड रखना जहां संभव हो।

17.2.1 सेल बैंकों तक पहुंच अधिकृत कर्मियों तक ही सीमित होगी।

17.2.2 सेल बैंकों का अनुरक्षण व्यवहार्यता बनाए रखने और प्रदूषण को रोकने के लिए डिज़ाइन की गई भंडारण स्थितियों के तहत किया जाएगा।

17.2.3 सेल बैंकों और भंडारण स्थितियों से वायलों के उपयोग के रिकॉर्ड बनाए रखा जाएगा।

17.2.4 जहां उचित हो, उपयोग के लिए उपयुक्तता निर्धारित करने के लिए सेल बैंकों की समय-समय पर निगरानी की जाएगी।

17.3 सेल कलचर/फर्मेंटेशन

17.3.1 जहां सेल सबस्ट्रेट्स, मीडिया, बफर और गैसों की असंतोषजनक आवश्यकता है, जहां संभव हो वहां बंद या निहित सिस्टम का उपयोग किया जाएगा। यदि प्रारंभिक पोत या बाद में स्थानान्तरण या जोड़ों (मीडिया, बफर) के इनोक्यूलेशन खुले जहाजों में किए जाते हैं, तो प्रदूषण के जोखिम को कम करने के लिए नियंत्रण और प्रक्रियाएं होंगी।

- 17.3.2 जहां एपीआई की गुणवत्ता माइक्रोबियल संदूषण से प्रभावित हो सकती है, खुले जहाजों का उपयोग करके इनका स्थानांतरण बायोसाफ्टी कैबिनेट या इसी तरह के नियंत्रित वातावरण में किया जाएगा।
- 17.3.3 कार्मिक को उचित रूप से प्रचारित किया जाएगा और संस्कृतियों को संभालने में विशेष सावधानी बरतेंगी।
- 17.3.4 स्थापित प्रक्रिया के साथ स्थिरता सुनिश्चित करने के लिए महत्वपूर्ण ऑपरेटिंग पैरामीटर (उदाहरण के लिए तापमान, पीएच, आंदोलन उत्पलावन दर, गैसों के सम्मिश्रण, दबाव) की निगरानी की जाएगी। सेल विकास, व्यवहार्यता (अधिकांश सेल संस्कृति प्रक्रियाओं के लिए), और, जहां उचित हो, उत्पादकता की भी निगरानी की जाएगी। गंभीर पैरामीटर एक प्रक्रिया से दूसरे में भिन्न होंगे, और शास्त्रीय किण्वन के लिए, कुछ पैरामीटर (उदाहरण के लिए सेल व्यवहार्यता) की निगरानी की आवश्यकता नहीं हो सकती है।
- 17.3.5 सेल संस्कृति उपकरण को साफ करने के बाद साफ और निर्जलित किया जाएगा। उपयुक्त के रूप में, किण्वन उपकरण साफ सैनिटाईज अथवा स्टैरेलाईज्ड किया जाएगा।
- 17.3.6 एपीआई की गुणवत्ता की रक्षा के लिए उचित होने पर संस्कृति मीडिया को उपयोग से पहले स्टैरेलाईज्ड किया जाएगा।
- 17.3.7 संदूषण का पता लगाने और कार्रवाई के तरीके को निर्धारित करने के लिए उचित प्रक्रियाएं होंगी। इसमें उत्पाद पर प्रदूषण के प्रभाव को निर्धारित करने के लिए प्रक्रियाएं शामिल होंगी और उपकरण को निर्जलित करने और बाद के बैचों में उपयोग की जाने वाली स्थिति में इसे वापस करने के लिए प्रक्रियाएं शामिल होंगी। किण्वन प्रक्रियाओं के दौरान मनाए गए विदेशी जीवों को उपयुक्त के रूप में पहचाना जाएगा और यदि आवश्यक हो तो उत्पाद की गुणवत्ता पर उनकी उपस्थिति के प्रभाव को मूल्यांकन किया जाएगा। इस तरह के आकलन के परिणाम को उत्पादित सामग्री के डिसपोजिशन के आधार पर विचार किए जाएंगे।
- 17.3.8 संदूषण की घटनाओं के रिकॉर्ड रखे जाएंगे।
- 17.3.9 साझा (मल्टीप्रॉडक्ट) उपकरण क्रॉस-दूषित होने के जोखिम को कम करने के लिए उचित रूप से उत्पाद अभियानों के बीच सफाई के बाद अतिरिक्त परीक्षण की गारंटी दे सकते हैं।

17.4 फसल काटना, अलगाव और शुद्धिकरण

- 17.4.1 कोशिकाओं या सेलुलर घटकों को हटाने या व्यवधान के बाद सेलुलर घटकों को इकट्ठा करने के लिए कटाई के कदम, प्रदूषण के जोखिम को कम करने के लिए डिज़ाइन किए गए उपकरणों और क्षेत्रों में किए जाएंगे।
- 17.4.2 हार्वेस्ट और प्यूरिफिकेशन प्रक्रियाएं जो उत्पादक जीव, सेलुलर मलबे और मीडिया घटकों को ती है अथवा निष्क्रिय करती हैं (जबकि गिरावट, प्रदूषण और गुणवत्ता में कमी को कम करने के दौरान) यह सुनिश्चित करने के लिए पर्याप्त होगा कि इंटरमीडिएट या एपीआई लगातार गुणवत्ता के साथ पुनर्प्राप्त हो।
- 17.4.3 सभी उपकरणों को उचित रूप से साफ किया जाएगा और, उपयुक्त के रूप में, उपयोग के बाद स्वच्छ किया जाएगा। सफाई के बिना कई लगातार बैचिंग का उपयोग किया जा सकता है यदि इंटरमीडिएट या एपीआई गुणवत्ता से समझौता नहीं किया जाता है।
- 17.4.4 यदि ओपन सिस्टम का उपयोग किया जाता है, तो उत्पाद की गुणवत्ता के संरक्षण के लिए उचित पर्यावरणीय स्थितियों के तहत शुद्धिकरण किया जाएगा।
- 17.4.5 प्रतिबद्ध क्रोमैटोग्राफी रेजिन या अतिरिक्त परीक्षण के उपयोग जैसे अतिरिक्त नियंत्रण उपयुक्त हो सकते हैं। यदि अनेक उत्पादों के लिए उपकरण का उपयोग किया जाता है।

17.5 वायरस हटाना/निष्क्रियता संबंधी कदम

- 17.5.1 कुछ प्रक्रियाओं के लिए वायरल हटाने और वायरल निष्क्रियता कदम संबंधी प्रसंस्करण संबंधी कदम हैं और इन्हें उनके मान्य पैरामीटर के भीतर निष्पादित किए जाएंगे।

17.5.2 ग्रीवायरल से पोस्ट वायरल रिमवल/निष्क्रियता चरणों के बाद संभावित वायरल प्रदूषण को रोकने के लिए उचित सावधानी बरतनी चाहिए। इसलिए, खुले प्रसंस्करण उन क्षेत्रों में किया जाएगा जो अन्य प्रसंस्करण गतिविधियों से अलग हैं और अलग वायु हैंडलिंग इकाइयां हैं।

17.5.3 वही उपकरण सामान्य रूप से विभिन्न शुद्धि चरणों के लिए उपयोग नहीं किया जाता है। हालांकि, यदि एक ही उपकरण का उपयोग किया जाना है, तो उपकरण को पुनः उपयोग करने से पहले उचित रूप से साफ और स्वच्छ किया जाएगा। पिछले चरणों से संभावित वायरस की जारी रखना (जैसे उपकरण या पार्यावरण के माध्यम से) को रोकने के लिए उचित सावधानी बरतनी चाहिए।

18. नैदानिक परीक्षणों में उपयोग के लिए एपीआई

18.1 सामान्य

18.1.1 इस गाइड के पिछले खंडों में से सभी नियंत्रण इसका विकास के दौरान जांच के उपयोग के लिए एक नई एपीआई के निर्माण के लिए उपयुक्त नहीं हैं।

18.1.2 नैदानिक परीक्षणों में उपयोग के लिए एपीआई के निर्माण में उपयोग किए जाने वाले नियंत्रण एपीआई को शामिल करने वाले दवा उत्पाद के विकास के चरण के अनुरूप होंगे। प्रक्रिया संबंध की जानकारी के अनुसार इन परिवर्तनों की लोचशीलता के लिए प्रक्रिया और परीक्षण प्रक्रियाओं को स्पष्ट किया जाएगा और नैदानिक चरणों के माध्यम से पूर्व नैदानिक चरणों के जरिए एक दवा उत्पाद की नैदानिक प्रगति का परीक्षण होगा। इस बार दवा विकास चरण तक पहुँच जाती है जहाँ एपीआई को नैदानिक परीक्षणों के लिए तैयार दवा उत्पादों में उपयोग के लिए उत्पादित की जाती है, निर्माताओं को यह सुनिश्चित करना होगा कि एपीआई की गुणवत्ता सुनिश्चित करने के लिए उपयुक्त उत्पादन और नियंत्रण प्रक्रियाओं का उपयोग करके उपयुक्त सुविधाओं में एपीआई निर्मित की जाएगी।

18.2 गुणवत्ता

18.2.1 उचित जीएमपी अवधारणाओं को प्रत्येक बैच की मंजूरी के लिए उपयुक्त तंत्र के साथ नैदानिक परीक्षणों में उपयोग के लिए एपीआई के उत्पादन में लागू किया जाएगा।

18.2.2 नैदानिक परीक्षणों में उपयोग के लिए एपीआई के प्रत्येक बैच की स्वीकृति या अस्वीकृति के लिए उत्पादन मसे स्वतंत्र एक गुणवत्ता इकाई (इकाइयां) स्थापित की जाएगी।

18.2.3 गुणवत्ता इकाई (ओं) द्वारा आमतौर पर किए गए कुछ परीक्षण कार्यों को अन्य संगठनात्मक इकाइयों के अंदर निष्पादित किया जा सकता है।

18.2.4 गुणवत्ता उपायों में कच्चे माल, पैकेजिंग सामग्री, मध्यवर्ती और एपीआई के परीक्षण के लिए एक प्रणाली शामिल होगी।

18.2.5 प्रक्रिया और गुणवत्ता की समस्याओं का मूल्यांकन किया जाएगा।

18.2.6 नैदानिक परीक्षणों में उपयोग के लिए लक्षित एपीआई के लिए लेबलिंग, उचित रूप से नियंत्रित की जाएगी और सामग्री की पहचान जांच के लिए किए जा रहे उपयोग के रूप में।

18.3 उपकरण और सुविधाएं

18.3.1 नैदानिक परीक्षण के सभी चरणों के दौरान नैदानिक परीक्षणों में उपयोग के लिए एपीआई के बैच बनाने के लिए लघु-स्तरीय सुविधाओं या प्रयोगशालाओं के उपचयों सहित यह सुनिश्चित करने के लिए प्रक्रियाएं लागू की जाएंगी कि उपकरण इसके इच्छित उपयोग के लिए कैलिब्रेटेड, साफ और उपयुक्त है।

18.3.2 सुविधाओं के उपयोग के लिए प्रक्रियाएं यह सुनिश्चित करेंगी कि सामग्रियों को इस तरह से संभाला जा सके कि प्रदूषण और क्रॉस-दूषित होने का जोखिम कम हो।

18.4 कच्चे माल का नियंत्रण

- 18.4.1 नैदानिक परीक्षणों में उपयोग के लिए एपीआई के उत्पादन में उपयोग की जाने वाली कच्ची सामग्री का मूल्यांकन आपूर्तिकर्ता के विश्लेषण के साथ परीक्षण या प्राप्त करके किया जाएगा और पहचान परीक्षण के अधीन किया जाएगा जब किसी सामग्री को खतरनाक माना जाता है। तो आपूर्तिकर्ता का विश्लेषण प्रभावित होगा।
- 18.4.2 कुछ मामलों में कच्चे माल की उपयुक्तता अकेले विश्लेषात्मक परीक्षण की बजाय छोटी-छोटी प्रतिक्रियाओं (अर्थात् परीक्षण का उपयोग) में स्वीकार्यता के आधार पर उपयोग से पहले निर्धारित किया जा सकती है।

18.5 उत्पादन

- 18.5.1 नैदानिक परीक्षणों में उपयोग के लिए एपीआई का उत्पादन प्रयोगशाला नोटबुक, बैच रिकॉर्ड या अन्य उचित माध्यमों में दस्तावेज किया जाएगा। इन दस्तावेजों में उत्पादन सामग्री, उपकरण, प्रसंस्करण और वैज्ञानिक अवलोकनों के उपयोग पर जानकारी शामिल होगी।
- 18.5.2 अपेक्षित परिणाम वाणिज्यिक प्रक्रियाओं में उपयोग किए जाने वाले अनुमानित परिणाम की तुलना में अधिक परिवर्तनीय और कम हो सकता है। परिणामों में जांच विविधताओं की उम्मीद नहीं है।

18.6 वैधता प्रदान करना

- 18.6.1 नैदानिक परीक्षणों में उपयोग के लिए एपीआई के उत्पादन के लिए प्रक्रिया सत्यापन सामान्य रूप से अनुपयुक्त हैं जबकि एक एपीआई बैच को प्रचार किया जाता है या जहां एपीआई के विकास के दौरान प्रक्रिया में परिवर्तन होता है बैच प्रतिकृति कठिन या गलत होती है। नियंत्रण, अंशांकन और जहां उचित हो, उपकरण योग्यता इस विकास चरण के दौरान एपीआई की गुणवत्ता सुनिश्चित करता है।
- 18.6.2 जब वाणिज्यिक उपयोग के लिए बैचों को तैयार किया जाता है, भले ही ऐसे बैच उच्च स्तर या छोटे पैमाने पर तैयार किए जाते हैं तो प्रक्रिया सत्यापन धारा 12 के अनुसार आयोजित किया जाएगा।

18.7 परिवर्तन

विकास के दौरान परिवर्तन की उम्मीद है जहां तक जानकारी प्राप्त होती है और उत्पादन के स्तर को बढ़ाया जाता है। उत्पादन विनिर्देशों या परीक्षण प्रक्रियाओं में हर बदलाव पर्याप्त रूप से दर्ज किया जाएगा।

18.8 प्रयोगशाला नियंत्रण

- 18.8.1 नैदानिक परीक्षणों के लिए एपीआई के बैच का मूल्यांकन करने के लिए किए गए विश्लेषणात्मक तरीकों को अभी तक मान्य नहीं किया जा सकता है, लेकिन वे वैज्ञानिक दृष्टि से महत्वपूर्ण होंगे।
- 18.8.2 सभी बैचों के रिजर्व नमूने बनाए रखने के लिए एक प्रणाली होगी। यह प्रणाली सुनिश्चित करेगी कि प्रत्येक आरक्षित नमूने की एक पर्याप्त मात्रा को अनुमोदन, समाप्ति या आवेदन के बंद होने के बाद उचित अवधि के लिए बनाए रखा जाए।
- 18.8.3 धारा 11.6 में दी गई समाप्ति और पुनः परीक्षण तिथि नैदानिक परीक्षणों में प्रयुक्त मौजूदा एपीआई पर लागू होती है। नए एपीआई अनुभाग 11.6 के लिए सामान्य रूप से नैदानिक परीक्षणों के शुरुआती चरणों में लागू नहीं होता है।

18.9 प्रलेखन

- 18.8.1 यह सुनिश्चित करने के लिए एक प्रणाली स्थापित होगी कि नैदानिक परीक्षणों में उपयोग के लिए विकास और एपीआई के निर्माण के दौरान प्राप्त जानकारी दस्तावेज और उपलब्ध है।
- 18.8.2 नैदानिक परीक्षणों में उपयोग के लिए एपीआई के एक बैच का समर्थन करने के लिए उपयोग की जाने वाली विश्लेषणात्मक विधियों के विकास और कार्यान्वयन को उचित रूप से दस्तावेज किया जाएगा।
- 18.8.3 उत्पादन और नियंत्रण रिकॉर्ड और दस्तावेजों को बनाए रखने के लिए एक प्रणाली का उपयोग किया जाएगा। यह प्रणाली यह सुनिश्चित करेगी कि आवेदन की स्वीकृति, समाप्ति या निरस्तीकरण के बाद उचित अवधि के लिए रिकॉर्ड और दस्तावेज बनाए रखा जाए।

भाग XIII**संयंत्र और उपकरण की आवश्यकताएं**

1. **बाह्य प्रयोग के पदार्थ-** निम्नलिखित सामग्री 'बाह्य प्रयोग के पदार्थ' के निर्माण हेतु अनुशंसित हैं, जैसे -ओइंटमेंट, एमल्शन, लोशन, लोल्यूशन, पेस्ट, क्रीम, डस्टिंग पाउडर और ऐसे मरूप उत्पाद जो बाहरी उपयोग हेतु इस्तेमाल किए जाते हैं, जो लागू हो, नामतः-

- (1) जंगरोधक स्टील अथवा अन्य उपयुक्त सामग्री से निर्मित मिश्रण और भंडारण टैंक।
- (2) जेकेटड केटल जंगरोधक स्टील कंटेनर (स्टीम, गैस अथवा विद्युत तापित)
- (3) मिक्सर (विद्युत तापित)।
- (4) प्लेनेटरी मिक्सर।
- (5) कोलाइड मिल अथवा उपयुक्त इम्यूल्सीफायर।
- (6) ट्रिपल रोलर मिल अथवा ओइंटमेंट मिल।।
- (7) द्रव्य फिलिंग उपकरण (विद्युत संचालित)
- (8) जार अथवा ट्यूब फिलिंग उपकरण।

क्षेत्र- आधारभूत स्थापना हेतु न्यूनतम तीस वर्ग मीटर क्षेत्र और एंसीलरी क्षेत्र हेतु दस मीटर क्षेत्र अनुशंसित है।

2. **मुख से लिए जाने वाले द्रव्य पदार्थ-** निम्नलिखित सामग्री मुख से लिए जाने वाले द्रव्य पदार्थ के निर्माण के लिए अनुशंसित है जैसे सिरप इलीक्सीरस, अथवा सस्पेंशन, जो लागू हो, नामतः -

- (1) जंगरोधक स्टील अथवा अन्य उपयुक्त सामग्री से निर्मित मिश्रण और भंडारण टैंक।
- (2) जेकेटड केटल जंगरोधक स्टील कंटेनर (स्टीम, गैर अथवा विद्युत तापित)
- (3) पोर्टेबल स्टीरर (विद्युत संचालित)।
- (4) कोलाइड मिल अथवा उपयुक्त इम्यूल्सीफायर।
- (5) उपयुक्त फिल्टरेशन उपकरण (विद्युत संचालित)।
- (6) सेमी-ऑटोमेटिक /ऑटोमेटिक बोतल भरने की मशीन।
- (7) पिल्फर प्रुफ ढक्कन सील लगाने की मशीन।
- (8) जल आसवन यूनिट अथवा डेयोनाइजर।
- (9) शुद्धता जांच निरीक्षण यूनिटें।

क्षेत्र- आधारभूत स्थापना हेतु न्यूनतम तीस वर्ग मीटर क्षेत्र और एंसीलरी क्षेत्र हेतु दस मीटर क्षेत्र अनुशंसित है।

3. **गोलियाँ-** टेबलेट सेक्शन धूल और हवा में मौजूदा कणों से मुक्त तथा वातानुकूलित होना चाहिए। इसके लिए प्रत्येक टेबलेट कम्प्रेसन मशीन कक्षों में पृथक् होनी चाहिए और वैक्यूम डस्ट कंट्रोलर अथवा निकासी प्रणाली से जुड़ी होनी चाहिए। प्रभाव प्रचालन हेतु टेबलेट उत्पादन विभाग निम्नलिखित रूप से चार विशेष और अलग सेक्शनों में विभाजित होनी चाहिए: -

- (क) मिक्सिंग, ग्रैनुलेशन और शुष्कीरण सेक्शन
- (ख) टेबलेट कॉम्प्रेसन अनुभाग
- (ग) पैकेज अनुभाग (स्ट्रीप/ब्लिस्टर मशीन जैसा आवश्यक हो)
- (घ) कटिंग सेक्शन (जैसा आवश्यक हो)

3.1 प्रत्येक सेक्शन में कम्प्रेस टेबलेट और हाइपोडेरमिक टेबलेट के निर्माण के लिए निम्नलिखित विद्युत संचालित उपकरण अनुशंसित है: -

(क) ग्रैनुलेशन-सह-शुष्कीरण सेक्शन

- (1) डिसीन्टेग्रेटर और सिफ्टर
- (2) पाउडर मिक्सर।
- (3) मास मिक्सर / प्लेनेटरी मिक्सर / रैपिड मिक्सर ग्रैनुलेटर।
- (4) ग्रैनुलेटर जहां भी आवश्यक हो।
- (5) ट्रे सहित थर्मोस्टेटिकली कंट्रोल्ड हॉट एयर ऑवन (ट्राली पर रखा हुआ)। फ्यूड बेड ड्रायर हवा ओवन (अधिमानत: ट्रॉली पर घुड़सवार) / द्रव बिस्तर ड्रायर।
- (6) वजन तौलने की मशीनें।

(ख) कम्प्रेसन सेक्शन

- (1) टेबलेट कम्प्रेसन मशीन, एकल / बहु पंच / घूर्णन।
- (2) पंच और डार्ड भंडार कैबिनेट
- (3) टेबलेट डी-डस्टर।
- (4) टेबलेट निरीक्षण इकाई / बेल्ट।
- (5) विघटन परीक्षण उपकरण, जहां भी आवश्यक हो।
- (6) प्रक्रियाधीन परीक्षण उपकरण जैसे एकल पैन इलेक्ट्रॉनिक संतुलन, कठोरता परीक्षक, फिएबीलिटी और विघटन परीक्षण उपकरण।
- (7) एयर कंडीशनिंग और डीहुमिडिफिकेशन व्यवस्था (जहां भी आवश्यक हो)

(ग) पैकेज अनुभाग

- (1) पट्टी / ब्लिस्टर पैकेज मशीन
- (2) रिसाव परीक्षण उपकरण (वैक्यूम प्रणाली)
- (3) टेबलेट काउंटर (जहां भी लागू हो)
- (4) एयर कंडीशनिंग और डीहुमिडिफिकेशन व्यवस्था (जहां भी लागू हो)।

क्षेत्र- मूल स्थापना के लिए साठ वर्ग मीटर का न्यूनतम क्षेत्र और अनुपूरक क्षेत्र के लिए बीस वर्ग मीटर क्षेत्र की सिफारिश गैर-लेपित गोलियों के लिए की जाती है।

(घ) कोटिंग अनुभाग

- (1) जैकेट वाले केतली स्टेनलेस स्टील कंटेनर या अन्य कोई उपयुक्त सामग्री (कोटिंग निलंबन तैयार करने के लिए भाप, गैस, या विद्युत तापित)।
- (2) कोटिंग पैन (स्टेनलेस स्टील)।
- (3) पॉलिशिंग पैन (जहां लागू हो)।
- (4) निकास प्रणाली (वैक्यूम धूल कलेक्टर सहित)।
- (5) एयर कंडीशनिंग और डेहुमिडिफिकेशन व्यवस्था।
- (6) भार संतुलन।

3.2 कोटिंग खंड को विलायक वाष्पीकरण से उत्पन्न अतिरिक्त पाउडर और धुएं को हटाने के लिए उपयुक्त निकास प्रणाली के साथ धूल मुक्त किया जाएगा। यह वातानुकूलित और डिह्यूमिडिफाइड होगा, जहां भी आवश्यक हो।

क्षेत्र- मूल स्थापना के लिए कोटिंग अनुभाग के लिए तीस वर्ग मीटर का न्यूनतम अतिरिक्त क्षेत्र और सहायक क्षेत्र के लिए दस वर्ग मीटर की अनुशंसा की जाती है।

उपरोक्त की तर्ज पर दवाओं के पेनिसिलिन समूह के लिए मिश्रण, ग्रेनुलेशन, सुखाने, टैबलेट संपीड़न, कोटिंग और पैकिंग के लिए पृथक क्षेत्र और उपकरण प्रदान किए जाएंगे। धूल और तैरने वाले कणों से जुड़े संचालन के मामले में, क्रॉस-दूषित होने से बचाने के लिए देखभाल की जाएगी।

3.3 हाइपोडर्मिक गोलियों का निर्माण एक अलग वातानुकूलित कमरे में संतोषजनक स्थितियों में किया जाएगा, जिनकी दीवारें चिकनी और धोने योग्य होंगी। इस कमरे में ग्रेन्युअल, संपीड़न और पैकिंग की जाएगी।

3.4 इन्फरवेसेंट और घुलनशील गोलियों का निर्माण वातानुकूलित और डिह्यूमिडिफाइड क्षेत्रों में किया जाएगा।

4. पाउडर- पाउडर के निर्माण के लिए निम्नलिखित उपकरण की सिफारिश की जाती है, -

- (1) डिसइंट्रीग्रेटर।
- (2) मिक्सर (विद्युत संचालित)।
- (3) सिफ्टर।
- (4) स्टेनलेस स्टील वेजल्स और उपयुक्त आकार के स्कूप।
- (5) भरने हेतु उपकरण।
- (6) उत्तोलक।

फाइल पाउडर के फ्लोटिंग कण वाले कार्य में एक उपयुक्त निकास प्रणाली प्रदान की जाएगी। कार्य संचालन के दौरान श्रमिक उपयुक्त मास्क के साथ प्रदान किए जाएंगे।

क्षेत्र- बुनियादी प्रतिष्ठानों की अनुमति देने के लिए तीस वर्ग मीटर का न्यूनतम क्षेत्र अनुशंसित है। जहां परिसर में वास्तविक मिश्रण किया जाना है, उद्देश्य के लिए एक अतिरिक्त कमरा प्रदान किया जाएगा।

5. कैप्सूल- कैप्सूल के निर्माण के लिए, अलग संलग्न क्षेत्र उपयुक्त एयर कंडीशनिंग और एयरलाक व्यवस्था के साथ डिह्युमिडिफाइड प्रदान किया जाएगा। हार्ड जेलाटिन कैप्सूल भरने के लिए निम्नलिखित उपकरण की सिफारिश की जाती है, अर्थात् -

- (1) मिश्रण और मिश्रण उपकरण (विद्युत या बिजली संचालित)।
- (2) कैप्सूल भरने की इकाई।
- (3) कैप्सूल काउंटर (जहां भी लागू हो)।
- (4) उत्तोलक।
- (5) विघटन परीक्षण उपकरण।
- (6) कैप्सूल पॉलिशिंग उपकरण।

अलग उपकरण और भरने और पैकेजिंग क्षेत्र पेनिसिलिन और गैर-पेनिसिलिन खंडों में उपलब्ध कराए जाएंगे। उत्तम पाउडर के फ्लोटिंग कणों से जुड़े संचालन के मामले में, एक उपयुक्त निकास प्रणाली प्रदान की जाएगी। विनिर्माण और भरने वातानुकूलित क्षेत्रों में किया जाएगा। कमरा डिह्युमिडिफाइड किया जाएगा।

क्षेत्र- मूल स्थापना के लिए पच्चीस वर्ग मीटर का न्यूनतम क्षेत्र और पेनिसिलिन और गैर-पेनिसिलिन खंडों के लिए प्रत्येक सहायक क्षेत्र के लिए दस वर्ग मीटर की सिफारिश की जाती है।

6. सर्जिकल ड्रेसिंग- अवशोषक कपास ऊन के बजाय सर्जिकल ड्रेसिंग सामग्री के निर्माण के लिए निम्नलिखित उपकरण की सिफारिश की जाती है, अर्थात् -

- (1) रोलिंग मशीन।
- (2) ट्रिमिंग मशीन।
- (3) काटने वाला उपकरण।
- (4) गौज के लिए प्रैसिंग और दबाने की मशीन।
- (5) औषधीय ड्रेसिंग प्रसंस्करण के लिए टैंक मिश्रण।
- (6) हॉट एयर ड्राई ओवेन।
- (7) स्टीम स्टेरिलाइजर या ड्राई हीट स्टेरिलाइजर अन्य उपयुक्त उपकरण।
- (8) विभिन्न परिचालनों के लिए कार्य तालिका / बेंच।

क्षेत्र- बुनियादी स्थापना की अनुमति देने के लिए तीस वर्ग मीटर का न्यूनतम क्षेत्र अनुशंसित है। यदि औषधीय ड्रेसिंग का निर्माण किया जाता है, तो तीस वर्ग मीटर के न्यूनतम क्षेत्र वाला एक और कमरा प्रदान किया जाएगा।

7. ओप्याल्मिक तैयारी- ओप्याल्मिक तैयारी के निर्माण के लिए, एयर लॉक व्यवस्था अलग संलग्न क्षेत्र प्रदान किया जाएगा। आंखों के मल, आंखों के लोशन और बाहरी उपयोग के लिए अन्य तैयारी असंतोषजनक स्थितियों के तहत निर्माण के लिए निम्नलिखित उपकरणों की सिफारिश की जाती है, अर्थात् -

- (1) थर्मोस्टेटिकली नियंत्रित हॉट एयर ओवेन (अधिमानतः डबल समाप्त)।
- (2) जैकेट वाली केतली / स्टेनलेस स्टील टैंक (भाप, गैस या विद्युत तापित)।

- (3) स्टेनलेस स्टील / प्लेनेटरी मिक्सर के मिश्रण और भंडारण टैंक।
- (4) कोलाइड मिल या मलहम मिल।
- (5) ठ्यूब भरने वाला और क्रिम्पिंग उपकरण (अर्द्ध स्वचालित या स्वतः भरने वाली मशीनें)।
- (6) ठ्यूब सफाई उपकरण (एयर जेट टाइप)।
- (7) ठ्यूब धोने और सुखाने के उपकरण, यदि आवश्यक हो।
- (8) स्वचालित शीशी धोने की मशीन।
- (9) शीशी सुखाने वाला ओवन।
- (10) रबर बंग वाशिंग मशीन।
- (11) सिन्टेरड ग्लास फनल, सिन्टेरड फिल्टर या फिल्टर मोमबत्ती (अधिमानतः कारतूस और झिल्ली फिल्टर)।
- (12) तरल भरने के उपकरण (अर्द्ध स्वचालित या स्वतः भरने की मशीन)।
- (13) आटोक्लेव (अधिमानतः वेंटिलेटर आटोक्लेव)
- (14) एयर कंडीशनिंग और डेहुमिडिफिकेशन व्यवस्था (अधिमानतः केंद्रीय वातानुकूलित और डेहुमिडिफिकेशन सिस्टम)।
- (15) लैमिनार वायु प्रवाह इकाइयाँ।

क्षेत्र- (1) बुनियादी स्थापना के लिए पच्चीस वर्ग मीटर का न्यूनतम क्षेत्र और सहायक क्षेत्र के लिए दस वर्ग मीटर की सिफारिश की जाती है। विनिर्माण और भरना वातानुकूलित क्षेत्रों में सशक्त स्थितियों के तहत किया जाएगा। अगर एंटीबायोटिक्स युक्त तैयारी का निर्माण किया जाता है तो कमरे को और भी अवशोषित माना जाएगा।

(2) अलग-अलग मिश्रण से बचने, बाहरी उपयोग और आंतरिक उपयोग के लिए तैयार सूत्रों के लिए क्षेत्र प्रदान किए जाएंगे।

8. पेसरी और सहायक सामग्री

(i) पेसरी और सहायक सामग्री के निर्माण के लिए निम्नलिखित उपकरण की सिफारिश की जाती है, अर्थात् -

- (1) मिक्सिंग और पॉरिंग उपकरण।
- (2) मोल्लिंग उपकरण।
- (3) भार मापने वाला उपकरण।

क्षेत्र- मूल स्थापना के लिए बीस वर्ग मीटर का न्यूनतम क्षेत्र अनुशंसित है।

(ii) ग्रेनुलेशन और संपीडन द्वारा निर्मित पेसरी के मामले में, "टैबलेट के आइटम 3" के तहत संकेतित आवश्यकताओं को प्रदान किया जाएगा।

9. इनहेलर्स और विट्राले-

इनहेलर्स और विट्राले के निर्माण के लिए निम्नलिखित उपकरण की सिफारिश की जाती है, अर्थात् -

- (1) मिश्रण उपकरण।
- (2) भराई के दौरान दबा के माप के लिए बेहतर प्रदानगी उपकरण।

(3) सीलिंग उपकरण।

क्षेत्र- बुनियादी स्थापनाओं के लिए न्यूनतम बीस वर्ग मीटर का एक क्षेत्र अनुशंसित है।

10. दवाओं और फार्मास्यूटिकल रसायनों की रिपैकिंग- दवाओं और फार्मास्यूटिकल्स, रसायन, के रिपैकिंग के लिए निम्नलिखित उपकरण की सिफारिश की जाती है -

- (1) पाउडर विघटनकर्ता।
- (2) पाउडर सिफर (विद्युत संचालित)।
- (3) स्टेनलेस स्टील स्कूप्स और उपयुक्त आकार के जहाजों।
- (4) उपकरण वजन और मापने।
- (5) उपकरण भरना (अर्द्ध स्वचालित / स्वचालित मशीन)।
- (6) इलेक्ट्रिक सीलिंग मशीन।

क्षेत्र- बुनियादी स्थापना के लिए न्यूनतम तीस वर्ग मीटर का एक क्षेत्र अनुशंसित है। ठीक पाउडर के फ्लोटिंग कणों से जुड़े संचालन के मामले में, एक उपयुक्त निकास प्रणाली प्रदान की जाएगी।

11. पैरेन्टरल प्रीपेरेशन- कांच और प्लास्टिक के कंटेनरों में पैरेन्टरल प्रीपेरेशन (छोटे मात्रा इंजेक्शनबेल और बड़े मात्रा के माता-पिता) के निर्माण का पूरा संचालन निम्नलिखित अलग-अलग क्षेत्रों / कमरों में विभाजित किया जा सकता है, अर्थात् -

11.1 ग्लास कंटेनर में पैरेन्टरल प्रीपेरेशन, -

- (1) जल प्रबंधन क्षेत्र: इसमें जल उपचार और भंडारण शामिल है।
- (2) कंटेनर और क्लोजर प्रीपेरेशन क्षेत्र: इसमें एम्पोलेस, शीशियों, बोतलों और क्लोजर की धुलाई और सुखाई शामिल है। सोल्यूशन प्रीपेरेशन क्षेत्र: इसमें सोल्यूशन की तैयारी और छनाई शामिल है।
- (3) कैपिंग भरना और सीलिंग क्षेत्र: इसमें एम्पौल्स भरना और सील करना और / व वाइल और बोतलों को भरना, कैप करना और सील करना शामिल है।
- (4) स्टेरलाइजेशन क्षेत्र।
- (5) संगरोध क्षेत्र।
- (6) दृश्य निरीक्षण क्षेत्र।
- (7) पैकेजिंग क्षेत्र।

निम्नलिखित उपर्युक्त क्षेत्रों के लिए निम्नलिखित उपकरण की अनुशंसा की जाती है, अर्थात् -

(क) जल प्रबंधन क्षेत्र -

- (1) आरओ / इलेक्ट्रो-डीओनाइजेशन (ईडीआई) जल उपचार इकाई।
- (2) आसवन (गर्मी एक्सचेंजर्स के साथ बहु स्तंभ) इकाई।
- (3) थर्मोस्टेटिकली नियंत्रित पानी भंडारण टैंक।

(4) पंप स्थानांतरण।

(5) लगातार परिचालित पाइप वर्कलूप के माध्यम से उपयोगकर्ता क्षेत्रों में पानी ले जाने के लिए सेवा लाइनें। स्टोरेज टैंक और परिसंचारी पाइप लाइन के लिए निर्माण सामग्री (एमओसी) एसएस -316 एल ग्रेड का होगा।

(ख) कंटेनर और क्लोजर तैयारी क्षेत्र, -

(1) स्वतः रोटरी एम्पौल / शीशी / बोतल अलग हवा, पानी, आसुत पानी जेट्स वाली वॉशिंग मशीन।

(2) स्वतः बंद वाशिंग मशीन।

(3) एम्पोल, शीशियों, बोतलें और बंद करने के लिए भंडारण उपकरण।

(4) ड्रायर / नसबंदी (डबल समाप्त)।

(5) धूल सबूत भंडारण अलमारियाँ।

(6) स्टेनलेस स्टील बेंच / मल।

(ग) सूत्र तैयारी क्षेत्र, -

(1) समाधान तैयारी और स्टेनलेस स्टील टैंक और अन्य कंटेनर मिश्रण।

(2) पोर्टेबल स्वीरेटा।

(3) कारतूस और झिल्ली फिल्टर / बैक्टीरियोलॉजिकल फिल्टर के साथ निस्पंदन उपकरण।

(4) पंप स्थानांतरण।

(5) स्टेनलेस स्टील बेंच / मल।

(घ) क्षेत्र भरना, कैपिंग और सील करने वाला क्षेत्र-

(1) लैमिनेर वायु प्रवाह कार्य स्टेशन के तहत स्वचालित एम्पौल / शीशी / बोतल भरने, सीलिंग और कैपिंग मशीन।

(2) गैस लाइनों (नाइट्रोजन, ऑक्सीजन, और कार्बन डी-ऑक्साइड) जहां भी आवश्यक हो।

(3) स्टेनलेस स्टील बेंच / मल।

(ङ) स्टेरलाइजेशन क्षेत्र, -

(1) भाप स्टेरलाइजेशन (अधिमानतः स्टेरलाइजेशन के पहले और बाद में कंटेनरों को लोड / अनलोड करने के लिए ट्रॉली सेट के साथ स्टेरलाइजेशन चक्र के लिए कंप्यूटर नियंत्रण सहित)।

(2) हॉट वायु स्टेरलाइजेशन (अधिमानतः दोहरा समाप्त)।

(3) दबाव रिसाव परीक्षण उपकरण।

(च) संगरोध क्षेत्र, -

(1) भंडारण अलमारियाँ।

(2) उठे हुए प्लेटफॉर्म / स्टील रैक।

(छ) दृश्य निरीक्षण क्षेत्र -

- (1) दृश्य निरीक्षण इकाइयों (अधिमानतः सफेद और काले असेंबली रोशनी समर्थित कन्वेयर बेल्ट प्रकार और समग्र)।
- (2) स्टेनलेस स्टील बेंच / मल।

(ज) पैकेजिंग क्षेत्र -

- (1) बैच कोडिंग मशीन (अधिमानतः स्वचालित)।
- (2) लेबलिंग इकाई (अधिमानतः कन्वेयर बेल्ट प्रकार)।
- (3) बेंच / मल।

क्षेत्र- (1) बुनियादी स्थापना के लिए एक सौ पचास वर्ग मीटर का न्यूनतम क्षेत्र और स्माल वॉल्यूम इंजेक्टेबल के लिए एक सौ वर्ग मीटर के एक सहायक क्षेत्र की सिफारिश की जाती है। लॉर्ज वाल्यूम पैरेन्टरल के लिए, मूल स्थापना और सहायक क्षेत्र प्रत्येक के लिए एक सौ पचास वर्ग मीटर का क्षेत्र अनुशंसित है। इन क्षेत्रों को एयरलाक व्यवस्था के साथ उपयुक्त बाड़ों में विभाजित किया जाएगा।

(2) बाहरी उपयोग और आंतरिक उपयोग के लिए तैयार सूत्रों के लिए क्षेत्र अलग-अलग मिश्रण से बचने के लिए प्रदान किए जाएंगे।

(3) लॉर्ज वाल्यूम पैरेन्टरल के लिए पैकेजिंग सामग्री में 100 वर्ग मीटर का न्यूनतम क्षेत्र होगा।

11.2 फॉर्म-फिल-सील / ब्लो, फिल-सील प्रौद्योगिकी द्वारा प्लास्टिक कंटेनरों में पैरेन्टरल तैयारी। स्वचालित रूप से प्लास्टिक पाउच सहित प्लास्टिक के कंटेनरों में बड़ी मात्रा में पैरेन्टरल की तैयारी के निर्माण का पूरा संचालन (एक स्टेशन में सभी परिचालन) फॉर्म-फिल-सील मशीन या अर्द्ध स्वचालित ब्लो मोल्डिंग द्वारा, भरने-सह-सीलिंग मशीन को निम्नलिखित अलग-अलग क्षेत्र / कमरे में विभाजित किया जा सकता है, अर्थात्-

- (1) जल प्रबंधन क्षेत्र।
- (2) समाधान तैयारी क्षेत्र।
- (3) कंटेनर मोल्डिंग-सह-भराव और सीलिंग क्षेत्र।
- (4) स्टरलाइजेशन क्षेत्र।
- (5) संगरोध क्षेत्र।
- (6) दृश्य निरीक्षण क्षेत्र।
- (7) पैकेजिंग क्षेत्र।

उपर्युक्त क्षेत्रों के लिए निम्नलिखित उपकरण की सिफारिश की जाती है अर्थात्:

(क) जल प्रबंधन क्षेत्र, -

- (1) आरओ / इलेक्ट्रो-डीओनाइजेशन (ईडीआई) जल शोधन इकाई।
- (2) आसवन इकाई (ताप विनिमायक के साथ बहु स्तंभ)।
- (3) थर्मोस्टेटिकली नियंत्रित पानी भंडारण टैंक।

(4) ट्रांसफर पंप ।

(5) लगातार परिचालित पाइप लूप के माध्यम से उपयोगकर्ता क्षेत्रों में पानी ले जाने के लिए सेवा लाइनें। स्टोरेज टैंक और परिसंचारी पाइप लाइन के लिए निर्माण सामग्री (एमओसी) एसएस -316 एल ग्रेड का होगा।

(ख) सोल्यूशन प्रीपेयरेशन क्षेत्र, -

(1) सोल्यूशन प्रीपेयरेशन और भंडारण टैंक।

(2) ट्रांसफर पंप ।

(3) कार्ट्रिज और मेम्ब्रान्स फिल्टर।

(घ) कंटेनर मोल्लिंग-सह-भरने और सीलिंग क्षेत्र, -

(1) स्टेरिल फॉर्म-फिल-सील मशीन (एक स्टेशन में सभी ऑपरेशन जिसमें अंतर्निर्मित लैमिनेर वायु प्रवाह कार्य स्टेशन है जिसमें पास के बॉक्स के माध्यम से एकीकृत कंटेनर आउटपुट कन्वेयर बेल्ट होता है)।

(2) मशीन में खिलाने-सह-भरने वाले टैंक के माध्यम से प्लास्टिक ग्रैन्यूल को खिलाने के लिए व्यवस्था।

(घ) स्टरलाइजेशन एरिया- सुपर हीट स्टीम स्टीरिलिज़र (नसबंदी के लिए कंटेनरों को लोड / अनलोड करने के लिए ट्रॉली सेट के साथ नसबंदी चक्र के लिए कंप्यूटर नियंत्रण के साथ)।

(ङ) क्वारंटाइन क्षेत्र- भंडारण प्रणाली के साथ प्लेटफार्मों / रैंक की पर्याप्त संख्या।

(च) दृश्य निरीक्षण क्षेत्र- दृश्य निरीक्षण इकाई (कन्वेयर बेल्ट और समग्र सफेद और काले असेंबली रोशनी के साथ समर्थित)।

(ज) पैकेजिंग क्षेत्र, -

(1) दबाव रिसाव परीक्षण उपकरण (दबाव बेल्ट या घूर्णन डिस्क प्रकार)।

(2) बैच कोडिंग मशीन (अधिमानतः स्वचालित)।

(3) लेबलिंग इकाई (अधिमानतः कन्वेयर बेल्ट प्रकार)।

क्षेत्र- (1) बुनियादी स्थापना के लिए दो सौ पचास वर्ग मीटर का न्यूनतम क्षेत्र और फॉर्म-फिल-सील प्रौद्योगिकी द्वारा प्लास्टिक कंटेनरों में बड़ी मात्रा में पैरेन्टल तैयारी के लिए एक सौ पचास वर्ग मीटर का एक सहायक क्षेत्र अनुशंसित है। इन क्षेत्रों को एयर लॉक व्यवस्था के साथ उपयुक्त बाड़ों में विभाजित किया जाएगा।

(2) मिक्स अप से बचने के लिए फार्मुलेशन हेतु बाह्य और आन्तरिक प्रयोग के लिए अलग-अलग क्षेत्र उपलब्ध कराए जाएंगे।

(3) बड़ी मात्रा के लिए पैरेंटरल के पैकेज सामग्री के लिए कम से कम 100 वर्ग मीटर का क्षेत्र होगा।"

[फा. सं. एक्स.11014/2/2017-डीआरएस]

सुधीर कुमार, संयुक्त सचिव

टिप्पण : मूल नियम भारत के राजपत्र में तारीख 21 दिसंबर, 1945 की अधिसूचना संख्या एफ.28-10/45-एच (1) के द्वारा प्रकाशित किए गए थे तथा अंतिम संशोधन तारीख की अधिसूचना संख्या सा.का.नि. (अ) के द्वारा किया गया था।

MINISTRY OF HEALTH AND FAMILY WELFARE**(Department of Health and Family Welfare)****NOTIFICATION**

New Delhi, the 5th October, 2018

G.S.R. 999(E).—The following draft of certain rules further to amend the Drugs and Cosmetics Rule, 1945, which the Central Government proposes to make in exercise of the powers conferred by section 12 and section 33 of the Drugs and Cosmetics Act, 1940 (23 of 1940), in consultation with the Drugs Technical Advisory Board is hereby published for information of all persons likely to be affected thereby; and notice is hereby given that said draft rules will be taken into consideration on or after the expiry of a period of thirty days from the date on which copies of the Official Gazette of India containing these draft rules are made available to the public.

Objections and suggestions which may be received from any person within the aforesaid period will be considered by the Central Government.

Objections and suggestions, if any, may be addressed to the Under Secretary (Drugs), Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, Room No. 414 A, D Wing, Nirman Bhavan, New Delhi.— 110011 or e-mailed at drugsdiv-mohfw@nic.in;

DRAFT RULES

1. (1) These rules may be called Drugs and Cosmetics (_____Amendment) Rules, 2018.
(2) They shall come into force on the date as may be specified in the final notification.
(3) Notwithstanding anything contained in sub-rule (2), these rules shall not apply to the manufacturers, who are presently licensed to manufacture drugs before the 31st October, 2020.
2. In the Drugs and Cosmetics Rules, 1945 (hereinafter to be referred as said rules)- (1) In rule 74, in clause (o), for the words “Good Manufacturing Practices” the word “Good Manufacturing Practices and Requirements of Premises, Plant and Equipment for Pharmaceutical Products” shall be substituted;
3. In the said rules, in rule 76, in sub-rule (8), for the words “Good Manufacturing Practices” the word “Good Manufacturing Practices and Requirements of Premises, Plant and Equipment for Pharmaceutical Products” shall be substituted;
4. In the said rules, in rule 78, in clause (p), for the words “Good Manufacturing Practices” the word “Good Manufacturing Practices and Requirements of Premises, Plant and Equipment for Pharmaceutical Products” shall be substituted;
5. In the said rules for Schedule M the following Schedule shall be substituted, namely,-

“SCHEDULE M

[See rules 71, 74, 76 and 78]

Good Manufacturing Practices and Requirements of Premises, Plant and Equipment for Pharmaceutical Products

Note: To achieve the objectives listed below, each licensee shall evolve appropriate methodology, systems and procedures which shall be documented and maintained for inspection and reference; and the manufacturing

premises shall be used exclusively for production of drugs and no other manufacturing activity shall be undertaken therein.

PART I

Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products:

Main Principles

1. Pharmaceutical Quality System (PQS)

- 1.1 The manufacturer must assume responsibility for the quality of the pharmaceutical products to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the licence and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy. The attainment of this quality objective is the responsibility of senior management and requires the participation and commitment of staff in many different departments and at all levels within the company, the company's suppliers and the distributors. To achieve this quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented pharmaceutical quality system incorporating Good Manufacturing Practices (GMP) and Quality Risk Management (QRM).
- 1.2 Senior management has the ultimate responsibility to ensure that an effective pharmaceutical quality system is in place, is adequately resourced, and that roles, responsibilities, and authorities are defined, communicated and implemented throughout the organization. Senior management's leadership and active participation in the pharmaceutical quality system is essential. This leadership shall ensure the support and commitment of staff at all levels and sites within the organization to the pharmaceutical quality system.
- 1.3 Quality management is a wide-ranging concept covering all matters that individually or collectively influence the quality of a product. It is the totality of the arrangements made with the object of ensuring that pharmaceutical products are of the quality required for their intended use. Quality management, therefore, incorporates Good Manufacturing Practices and other factors, including those outside the scope of this part, such as product design and development.
- 1.4 Good Manufacturing Practices applies to the life-cycle stages from the manufacture of investigational medicinal products, technology transfer, and commercial manufacturing, through to product discontinuation. The product quality system can extend to the pharmaceutical development life-cycle stage and shall facilitate innovation and continual improvement and strengthen the link between pharmaceutical development and manufacturing activities. All parts of the product quality system shall be adequately resourced and maintained, including being provided with sufficient competent personnel, suitable premises, equipment and facilities.
- 1.5 The product quality system appropriate to the manufacture of pharmaceutical products shall ensure that:
 - a) product realisation is achieved by designing, qualifying, planning, implementing, maintaining and continuously improving a system that allows the consistent delivery of products with appropriate quality attributes;
 - b) product and process knowledge is managed throughout all lifecycle stages;
 - c) pharmaceutical products are designed and developed in a way that takes into account of the requirements of Good Manufacturing Practices and other GxPs such as those of Good Laboratory Practices and Good Clinical Practices;
 - d) production and quality control operations shall be clearly specified in a written form and Good Manufacturing Practices requirements are adopted;
 - e) managerial responsibilities are clearly specified in job descriptions;

- f) arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials, the selection and monitoring of suppliers and for verifying that each delivery is the correct material from the approved supply chain;
 - g) all necessary controls on starting materials, intermediate products, and bulk products and other in-process controls, calibrations and validations are carried out;
 - h) the finished product is correctly processed and checked, according to the defined procedures;
 - i) pharmaceutical products are not sold or supplied before the authorized persons have certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the licence and other applicable regulations relevant to the production, control and release of pharmaceutical products;
 - j) processes are in place to assure the management of outsourced activities;
 - k) satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the pharmaceutical products are stored, distributed and subsequently handled so that quality is maintained throughout their shelf-life;
 - l) there is a procedure for self-inspection or quality audit that regularly appraises the effectiveness and applicability of the product quality system;
 - m) product and processes are monitored and the results taken into account in batch release, in the investigation of deviations and, with a view to taking preventive action to avoid potential deviations occurring in the future;
 - n) arrangements are in place for the prospective evaluation and approval of planned changes and their approval prior to implementation taking into account regulatory notification and approval where required. After implementation of any change, an evaluation is undertaken to confirm that the quality objectives were achieved and that there was no unintended adverse impact on product quality;
 - o) regular reviews of the quality of pharmaceutical products are conducted with the objective of verifying the consistency of the process and identifying where there is a need for improvement;
 - p) a state of control is established and maintained by developing and using effective monitoring and control systems for process performance and product quality;
 - q) continual improvement is facilitated through the implementation of quality improvements appropriate to the current level of process and product knowledge;
 - r) there is a system for Quality Risk Management;
 - s) deviations, suspected product defects and other problems are reported, investigated and recorded. An appropriate level of root cause analysis is applied during such investigations. The most likely root cause(s) shall be identified and appropriate corrective and preventive actions shall be identified and taken. The effectiveness of corrective and preventive actions shall be monitored.
- 1.6 There shall be periodic management reviews, with the involvement of senior management, of the operation of the product quality system to identify opportunities for continual improvement of products, processes and the system itself. Unless otherwise justified, such reviews shall be conducted at least annually.
- 1.7 The product quality system shall be defined and documented. A quality manual or an equivalent documentation shall be established and shall contain a description of the quality management system including management responsibilities.

2. Quality Risk Management

2.1 Quality Risk Management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the medicinal product. It can be applied both proactively and retrospectively.

2.2 Quality Risk Management shall ensure that:

- the evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the process and ultimately links to the protection of the patient;
- the level of effort, formality and documentation of the Quality Risk Management process is commensurate with the level of risk.

2.3 Product quality review

2.3.1 Regular, periodic or rolling quality reviews of all pharmaceutical products, including products for export only, shall be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process and the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product, to highlight any trends and to identify product and process improvements.

2.3.2 Such reviews shall normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and shall include at least:

- a) review of starting materials and packaging materials used for the product, especially those from new sources and in particular the review of supply chain traceability of active substances;
- b) a review of critical in-process controls, and finished product results;
- c) a review of all batches that failed to meet established specification and their investigation;
- d) a review of all significant deviations or non-conformances, the related investigations and the effectiveness of resultant corrective and preventive actions taken;
- e) a review of all changes made to the processes or analytical methods;
- f) a review of dossier variations submitted, granted or refused;
- g) a review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends;
- h) a review of all quality related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time;
- i) a review of adequacy of any other previous corrective actions on product processes or equipment;
- j) post marketing commitments for new dossiers and variations to the dossiers;
- k) the qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. heating, ventilation and air conditioning, water or compressed gases and a review of the results of monitoring the output of such equipment and utilities;
- l) a review of technical agreements to ensure that they are up to date.

2.3.3 The manufacturer shall evaluate the results of the review and an assessment shall be made as to whether corrective and preventive actions or any revalidation shall be undertaken, under the product quality system. Corrective and preventive actions shall be completed in a timely and effective manner, according to documented procedures. There shall be procedures for the on-going management and review of these actions, and the effectiveness of these procedures shall be verified during self-inspection. Quality reviews may be grouped by product type, e.g. solid dosage forms, liquid dosage forms, or sterile products, where scientifically justified. There shall be a technical agreement in place between the various parties that defines their respective responsibilities in

producing the quality review. The authorized person responsible for final batch certification shall ensure that the quality review is performed in a timely manner and is accurate.

3. Good manufacturing practices (GMP) for pharmaceutical products

3.1 Good manufacturing practices is that part of quality management which ensures that products are consistently produced and controlled according to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the licence, clinical trial permission or product specification. Good manufacturing practices are concerned with both production and quality control. Good manufacturing practices are aimed primarily at managing and minimizing the risks inherent in pharmaceutical manufacture to ensure the quality, safety and efficacy of products. Under Good manufacturing practices:

- a) all manufacturing processes are clearly defined, systematically reviewed for associated risks in the light of scientific knowledge and experience, and shown to be capable of consistently manufacturing pharmaceutical products of the required quality that comply with their specifications;
- b) qualification and validation are performed;
- c) all necessary resources are provided, including:
 - (i) sufficient and appropriately qualified and trained personnel,
 - (ii) adequate premises and space,
 - (iii) suitable equipment and services,
 - (iv) appropriate materials, containers and labels,
 - (v) approved procedures and instructions,
 - (vi) suitable storage and transport,
 - (vii) adequate personnel, laboratories and equipment for in process controls;
 - (viii) books necessary for ensuring compliance with the requirements relating to product development, manufacturing and quality control testing such as the Drugs and Cosmetics Act, 1940, the Drugs and Cosmetics Rules, 1945, the Indian Pharmacopoeia (Current Edition) and other relevant books and guidance documents officially issued by Ministry of Health and Family Welfare, Government of India.
- d) instructions and procedures are written in clear and unambiguous language, specifically applicable to the facilities provided;
- e) procedures are carried out correctly and personnel are trained to do so;
- f) records are made (manually and/or by recording instruments) during manufacture to show that all the steps required by the defined procedures and instructions have in fact been taken and that the quantity and quality of the product are as expected. Any significant deviations are fully recorded and investigated with the objective of determining the root cause and appropriate corrective and preventive action is implemented;
- g) records covering manufacture and distribution, which enable the complete history of a batch to be traced, are retained in a comprehensible and accessible form;
- h) the proper storage and distribution of the products which minimises any risk to their quality
- i) a system is available to recall any batch of product from sale or supply;
- j) complaints about marketed products are examined, the causes of quality defects investigated and appropriate measures taken in respect of the defective products to prevent recurrence.

4. Sanitation and hygiene

- 4.1 A high level of sanitation and hygiene shall be practiced in every aspect of the manufacture of drugs. The scope of sanitation and hygiene covers personnel, premises, equipment and apparatus, production materials and containers, products for cleaning and disinfection, and anything that could become a source of contamination to the product. Potential sources of contamination shall be eliminated through an integrated comprehensive programme of sanitation and hygiene.

5. Qualification and validation

- 5.1 In accordance with GMP, each pharmaceutical company shall identify what qualification and validation work is required to prove that the critical aspects of their particular operation are controlled.
- 5.2 The key elements of a qualification and validation programme of a company shall be clearly defined and documented in a validation master plan.
- 5.3 Qualification and validation shall establish and provide documentary evidence that:
- a) The premises, supporting utilities, equipment and processes have been designed in accordance with the requirements for good manufacturing practices (design qualification or DQ);
 - b) The premises, supporting utilities and equipment have been built and installed in compliance with their design specifications (installation qualification or IQ);
 - c) The premises, supporting utilities and equipment operate in accordance with their design specifications (operational qualification or OQ);
 - d) a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined specifications and quality attributes (process validation or PV, also called performance qualification or PQ).
- 5.4 Any aspect of operation, including significant changes to the premises, facilities, equipment or processes, which may affect the quality of the product, directly or indirectly, shall be qualified and validated.
- 5.5 Qualification and validation shall not be considered as one-off exercises. An on-going programme shall follow their first implementation and shall be based on a periodic review.
- 5.6 The commitment to maintain continued validation status shall be stated in the relevant company documentation, such as the quality manual or validation master plan.
- 5.7 The responsibility for performing validation shall be clearly defined.
- 5.8 Validation studies are an essential part of good manufacturing practices and shall be conducted in accordance with predefined and approved protocols.
- 5.9 A written report summarizing the results recorded and the conclusions reached shall be prepared and stored.
- 5.10 Processes and procedures shall be established on the basis of the results of the validation performed.
- 5.11 Particular attention shall be paid to the validation of analytical test methods, automated systems and cleaning procedures.
- 5.12 The premises, equipment or process system, facility qualification and validation shall be carried out.

6. Complaints

- 6.1 All complaints and other information concerning potentially defective products shall be carefully reviewed according to written procedures and the corrective action shall be taken.
- 6.2 A person responsible for handling the complaints and deciding the measures to be taken shall be designated, together with sufficient supporting staff to assist him or her. If this person is different from the authorized person, the latter shall be made aware of any complaint, investigation or recall.

- 6.3 There shall be written procedures describing the action to be taken, including the need to consider a recall, in the case of a complaint concerning a possible product defect.
- 6.4 Special attention shall be given to establishing that the product that gave rise to a complaint was defective.
- 6.5 Any complaint concerning a product defect shall be recorded with all the original details and thoroughly investigated. The person responsible for QC shall normally be involved in the review of such investigations.
- 6.6 If a product defect is identified or suspected in a batch, consideration shall be given to whether other batches shall be checked in order to determine whether they are also affected. In particular, other batches that may contain reprocessed product from the defective batch shall be investigated.
- 6.7 Where necessary, appropriate follow-up action, possibly including product recall, shall be taken after investigation and evaluation of the complaint.
- 6.8 All decisions made and measures taken as a result of a complaint shall be recorded and referenced to the corresponding batch records.
- 6.9 Complaint records shall be regularly reviewed for any indication of specific or recurring problems that require attention and might justify the recall of marketed products.
- 6.10 The licensing authorities shall be informed if a manufacturer is considering action following possibly faulty manufacture, product deterioration, a suspect product or any other serious quality problems with a product.

7. Product recalls

- 7.1 There shall be a system to recall from the market, promptly and effectively, products known or suspected to be defective.
- 7.2 The authorized person shall be responsible for the execution and coordination of recalls. He or she shall have sufficient staff to handle all aspects of the recalls with the appropriate degree of urgency.
- 7.3 There shall be established written procedures, which are regularly reviewed and updated, for the organization of any recall activity. Recall operations shall be capable of being initiated promptly down to the required level in the distribution chain.
- 7.4 An instruction shall be included in the written procedures to store recalled products in a secure segregated area where their fate is decided.
- 7.5 The licensing authorities shall be promptly informed of any intention to recall the product because it is, or is suspected of being, defective.
- 7.6 The distribution records shall be readily available to the authorized person, and they shall contain sufficient information on wholesalers and directly supplied customers to permit an effective recall.
- 7.7 The progress of the recall process shall be monitored and recorded. Records shall include the disposition of the product. A final report shall be issued, including reconciliation between the delivered and recovered quantities of the products.
- 7.8 The effectiveness of the arrangements for recalls shall be tested and evaluated from time to time.
- 7.9 A prompt and effective product recall system of defective products shall be devised for timely information of all concerned stockists, wholesalers, suppliers, up to the retail level within the shortest period. The licensee may make use of both print and electronic media in this regard.
- 7.10 There shall be an established written procedure in the form of Standard Operating Procedure for effective recall of products distributed by the licensee. Recall operations shall be capable of being initiated promptly so as to effectively reach at the level of each distribution channel.
- 7.11 The distribution records shall be readily made available to the persons designated for recalls.

7.12 The designated person shall record a final report issued, including reconciliation between the delivered and the recovered quantities of the products.

7.13 The effectiveness of the arrangements for recalls shall be evaluated from time to time.

7.14 The recalled products shall be stored separately in a secured segregated area pending final decision on them.

8. Change control

8.1 A formal change control system shall be established to evaluate all changes that may affect the production and control of the product.

8.2 Written procedures shall cover the identification, documentation, appropriate review, and approval of changes in raw materials, specifications, analytical methods, facilities, support systems, equipment (including computer hardware), processing steps, labelling and packaging materials and computer software.

8.3 Any proposals for relevant changes to GMP shall be drafted, reviewed and approved by the appropriate organizational units and reviewed and approved by the quality unit(s).

8.4 The potential impact of the proposed change on the quality of the intermediate or API or finished product shall be evaluated. A classification procedure may help in determining the level of testing, validation and documentation needed to justify changes to a validated process. Changes can be classified (e.g. as minor or major) depending on their nature and extent and the effects these changes may have on the process. Scientific judgement shall be used to determine what additional testing and validation studies are appropriate to justify a change in a validated process.

8.5 When implementing approved changes, measures shall be taken to ensure that all documents affected by the changes are revised.

8.6 After the change has been implemented there shall be an evaluation of the first batches produced or tested under the change.

8.7 The potential for critical changes to affect established retest or expiry dates shall be evaluated. If necessary, samples of the intermediate or API or finished product produced by the modified process can be placed on an accelerated stability programme and/or can be added to the stability monitoring programme.

9. Production under loan licence or contract and contract analysis and other activities

9.1 Principle

9.1.1 Production under loan licence or contract and contract analysis and any other activity covered by good manufacturing practices must be correctly defined, agreed and controlled in order to avoid misunderstandings that could result in a product, or work or analysis, of unsatisfactory quality.

9.2 General

9.2.1 All arrangements for production under loan licence or contract and analysis, including technology transfer and any proposed changes in technical or other arrangements, shall be in accordance with the licence for the product concerned.

9.2.2 The contract shall permit the loan licensee or contract giver to audit the facilities and activities of the manufacturing facility provider or contract acceptor or mutually agreed subcontractors.

9.2.3 In the case of contract analysis, the final approval for release must be given by the authorized person in accordance with good manufacturing practices and the licence as specified in the contract.

9.3 Loan licensee or contract giver

9.3.1 The product quality system of the loan licensee or contract giver shall include the control and review of any outsourced activities. The contract giver is responsible for assessing the legality, suitability and

competence of the manufacturing facility provider or contract acceptor to successfully carry out the work or tests required, for approval for contract activities, and for ensuring by means of the contract that the principles of good manufacturing practices incorporating quality risk management principles are followed.

- 9.3.2 The loan licensee or contract giver shall provide the manufacturing facility provider or contract acceptor with all the information necessary to carry out the contracted operations correctly in accordance with the licence and any other legal requirements. The loan licensee or contract giver shall ensure that the manufacturing facility provider or contract acceptor is fully aware of any hazards associated with the product, work or tests that might pose a risk to premises, equipment, personnel, other materials or other products.
- 9.3.3 The loan licensee or contract giver shall review and assess the records and results related to the outsourced activities. The contract giver shall ensure that all products and materials delivered by the manufacturing facility provider or contract acceptor have been processed in accordance with good manufacturing practices and the licence; comply with their specifications and that the product has been released by the authorized person in accordance with good manufacturing practices and the licence.
- 9.3.4 The loan licensee or contract giver shall monitor and review the performance of the manufacturing facility provider or contract acceptor including the implementation of any needed improvements and their effectiveness.
- 9.3.5 The loan licensee or contract giver is responsible for ensuring that the manufacturing facility provider or contract acceptor understands that his or her activities may be subject to inspection by competent authorities.

9.4 Manufacturing facility provider or contract acceptor

- 9.4.1 The manufacturing facility provider or contract acceptor must have adequate premises, equipment, knowledge, experience and competent personnel to satisfactorily carry out the work ordered by the loan licensee or contract giver. Contract manufacture shall be undertaken only by a manufacturer who holds a valid manufacturing licence.
- 9.4.2 The manufacturing facility provider or contract acceptor shall not pass to a third party any of the work entrusted to him or her under the contract without the loan licensee or contract giver's prior evaluation and approval of the arrangements. Arrangements made between the manufacturing facility provider or contract acceptor and any third party shall ensure that information and knowledge, including that from assessments of the suitability of the third party, are made available in the same way as between the original loan licensee or contract giver and contract acceptor.
- 9.4.3 The manufacturing facility provider or contract acceptor shall refrain from any activity (including unauthorized changes outside the terms of the contract) that may adversely affect the quality of the product manufactured and/or analysed for the loan licensee or contract giver.

9.5 Contract

- 9.5.1 There must be a written contract between the loan licensee or contract giver and the manufacturing facility provider or contract acceptor which clearly establishes the responsibilities of each party, covering the outsourced activities, the products or operations to which they are related,

communication processes relating to the outsourced activities and any technical arrangements made in connection with it.

- 9.5.2 The contract must clearly state the way in which the authorized person, in releasing each batch of product for sale or issuing the certificate of analysis, exercises his or her full responsibility and ensures that each batch has been manufactured in, and checked for, compliance with the requirements of the licence.
- 9.5.3 Technical aspects of the contract shall be drawn up by competent persons with suitable knowledge of pharmaceutical technology, analysis and good manufacturing practices.
- 9.5.4 All arrangements for production and analysis must be in accordance with the licence and agreed by both parties.
- 9.5.5 The contract shall clearly describe who is responsible for contracted activities, e.g. knowledge management, technology transfer, supply chain, subcontracting, testing and releasing materials and undertaking production and quality control, including in-process controls, and who has responsibility for sampling and analysis. In the case of contract analysis, the contract shall state whether or not the manufacturing facility provider or contract acceptor shall take samples at the premises of the manufacturer.
- 9.5.6 Manufacturing, analytical and distribution records, and reference samples, shall be kept by, or be available to, the loan licensee or contract giver. Any records relevant to assessing the quality of a product in the event of complaints or a suspected defect, or to investigating in the case of a suspected product or laboratory fraud, must be accessible and specified in the procedures of the loan licensee or contract giver.
- 9.5.7 The contract shall describe the handling of starting materials, intermediate, bulk and finished products, if they are rejected. It shall also describe the procedure to be followed if the contract analysis shows that the tested product must be rejected.

10. Self-inspection, quality audits and suppliers' audits and approval

- 10.1** The purpose of self-inspection is to evaluate the manufacturer's compliance with good manufacturing practices in all aspects of production and QC. The self-inspection programme shall be designed to detect any shortcomings in the implementation of good manufacturing practices and to recommend the necessary corrective actions. Self-inspections shall be performed routinely, and may be, in addition, performed on special occasions, e.g. in the case of product recalls or repeated rejections, or when an inspection by the regulatory authorities is announced. The team responsible for self-inspection shall consist of personnel who can evaluate the implementation of good manufacturing practices objectively. All recommendations for corrective action shall be implemented. The procedure for self-inspection shall be documented, and there shall be an effective follow-up programme.

10.2 Items for self-inspection:

Written instructions for self-inspection shall be established to provide a minimum and uniform standard of requirements. These may include questionnaires on good manufacturing practices requirements covering at least the following items:

- (a) personnel;
- (b) premises including personnel facilities
- (c) maintenance of buildings and equipment;

- (d) storage of starting materials and finished products;
- (e) equipment;
- (f) production and in-process controls;
- (g) QC;
- (h) documentation;
- (i) sanitation and hygiene;
- (j) validation and revalidation programmes;
- (k) calibration of instruments or measurement systems;
- (l) recall procedures;
- (m) complaints management;
- (n) labels control;
- (o) results of previous self-inspections and any corrective steps taken.

10.3 Self-inspection team:

Management shall appoint a self-inspection team consisting of experts in their respective fields who are familiar with GMP. The members of the team may be appointed from inside or outside the company.

10.4 Frequency of self-inspection:

The frequency with which self-inspections are conducted may depend on company requirements but shall preferably be at least once a year. The frequency shall be stated in the procedure.

10.5 Self-inspection report:

A report shall be made at the completion of a self-inspection. The report shall include:

- (a) self-inspection results;
- (b) evaluation and conclusions;
- (c) recommended corrective actions.

10.6 Follow-up action:

There shall be an effective follow-up programme. The company management shall evaluate both the self-inspection report and the corrective actions as necessary.

10.7 Quality audit:

It may be useful to supplement self-inspections with a quality audit. A quality audit consists of an examination and assessment of all or part of a quality system with the specific purpose of improving it. A quality audit is usually conducted by outside or independent specialists or a team designated by the management for this purpose. Such audits may also be extended to suppliers and contractors.

10.8 Suppliers' audits and approval:

- 10.8.1 The person responsible for quality control shall have responsibility, together with other relevant departments, for approving suppliers who can reliably supply starting and packaging materials that meet established specifications.
- 10.8.2 Before suppliers are approved and included in the approved suppliers' list or specifications, they shall be evaluated. The evaluation shall take into account a supplier's history and the nature of the materials to be supplied. If an audit is required, it shall determine the supplier's ability to conform with good manufacturing practises standards.

11. Personnel

11.1 Principle

The establishment and maintenance of a satisfactory system of QA and the correct manufacture and control of pharmaceutical products and active ingredients rely upon people. For this reason there must be sufficient qualified personnel to carry out all the tasks for which the manufacturer is responsible. Individual responsibilities shall be clearly defined and understood by the persons concerned and recorded as written descriptions.

11.2 General

- 11.2.1 The manufacturer shall have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience. The responsibilities placed on any one individual shall not be so extensive as to present any risk to quality.
- 11.2.2 Responsible staff shall have its specific duties recorded in written descriptions and adequate authority to carry out its responsibilities. Its duties may be delegated to designated deputies with a satisfactory level of qualifications. There shall be no gaps or unexplained overlaps in the responsibilities of personnel concerned with the application of good manufacturing practices. The manufacturer shall have an organization chart.
- 11.2.3 All personnel shall be aware of the principles of good manufacturing practises that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instruction, relevant to their needs. All personnel shall be motivated to support the establishment and maintenance of high quality standards.
- 11.2.4 Steps shall be taken to prevent unauthorized people from entering production, storage and QC areas. Personnel who do not work in these areas shall not use them as a passageway.

11.3 Key personnel

- 11.3.1 Key personnel include the heads of production, the head(s) of quality unit(s) and the authorized person. The quality unit(s) typically comprise the quality assurance (QA) and quality control (QC) functions. In some cases, these could be combined in one department. The authorized person may also be responsible for one or more of these quality unit(s). Normally, key posts shall be occupied by full-time personnel. The heads of production and quality unit(s) shall be independent of each other. In large organizations, it may be necessary to delegate some of the functions; however, the responsibility cannot be delegated.
- 11.3.2 Key personnel responsible for supervising the production and quality unit(s) for pharmaceutical products shall possess the qualifications and experience as specified under the rules. Their education shall include the study of an appropriate combination of:
 - (a) chemistry (analytical or organic) or biochemistry;
 - (b) chemical engineering;
 - (c) microbiology;
 - (d) pharmaceutical sciences and technology;
 - (e) pharmacology and toxicology;
 - (f) physiology;
 - (g) other related sciences.

They shall also have adequate practical experience in the manufacture and QA of pharmaceutical products. In order to gain such experience, a preparatory period may be required, during which they shall perform their duties under professional guidance. The scientific education and practical experience of experts shall be such as to enable them to exercise independent professional judgement, based on the application of scientific principles and understanding to the practical problems encountered in the manufacture and QC of pharmaceutical products.

11.3.3 The heads of the production and the quality unit(s) generally have some shared, or jointly exercised, responsibilities relating to quality. These may include:

- (a) authorization of written procedures and other documents, including amendments;
- (b) monitoring and control of the manufacturing environment;
- (c) plant hygiene;
- (d) process validation and calibration of analytical apparatus;
- (e) training, including the application and principles of QA;
- (f) approval and monitoring of suppliers of materials;
- (g) approval and monitoring of contract manufacturers;
- (h) designation and monitoring of storage conditions for materials and products;
- (i) performance and evaluation of in-process controls;
- (j) retention of records;
- (k) monitoring of compliance with good manufacturing practises requirements;
- (l) inspection, investigation and taking of samples in order to monitor factors that may affect product quality.

11.3.4 The head of production generally has the following responsibilities:

- (a) to ensure that products are produced and stored in accordance with the appropriate documentation in order to obtain the required quality;
- (b) to approve the instructions relating to production operations, including the in-process controls, and to ensure their strict implementation;
- (c) to ensure that the production records are evaluated and signed by a designated person;
- (d) to check the maintenance of the department, premises and equipment;
- (e) to ensure that the appropriate process validations and calibrations of control equipment are performed and recorded and the reports made available;
- (f) to ensure that the required initial and continuing training of production personnel is carried out and adapted according to need.

11.3.5 The head(s) of the quality unit(s) generally have the following responsibilities:

- (a) to approve or reject starting materials, packaging materials, and intermediate, bulk and finished products in relation to their specifications;
- (b) to evaluate batch records;
- (c) to ensure that all necessary testing is carried out;
- (d) to approve sampling instructions, specifications, test methods and other QC procedures;
- (e) to approve and monitor analyses carried out under contract;
- (f) to check the maintenance of the department, premises and equipment;

- (g) to ensure that the appropriate validations, including those of analytical procedures, and calibrations of control equipment are carried out;
 - (h) to ensure that the required initial and continuing training of quality unit personnel is carried out and adapted according to need;
 - (i) establishment, implementation and maintenance of the quality system;
 - (j) supervision of the regular internal audits or self-inspections;
 - (k) participation in external audit (vendor audit);
 - (l) participation in validation programmes.
- 11.3.6 The authorized person is responsible for compliance with technical or regulatory requirements related to the quality of finished products and the approval of the release of the finished product for sale or supply.
- 11.3.7 Assessment of finished products shall embrace all relevant factors, including the production conditions, the results of in-process testing, the manufacturing (including packaging) documentation, compliance with the specification for the finished product, and an examination of the finished pack.
- 11.3.8 No batch of product is to be released for sale or supply prior to certification by the authorized person(s).
- 11.3.9 The authorized person responsible for approving a batch for release shall always ensure that the following requirements have been met:
- (a) the licence and the approval requirements for the product have been met for the batch concerned;
 - (b) the principles and guidelines of GMP, as laid down in this part, have been followed;
 - (c) the principal manufacturing and testing processes have been validated;
 - (d) all the necessary checks and tests have been performed and account taken of the production conditions and manufacturing records;
 - (e) any planned changes or deviations in manufacturing or QC have been notified in accordance with a well-defined reporting system before any product is released. Such changes may need notification to, and approval by, the licensing authority;
 - (f) any additional sampling, inspection, tests and checks have been carried out or initiated, as appropriate, to cover planned changes and deviations;
 - (g) all necessary production and QC documentation has been completed and endorsed by supervisors trained in appropriate disciplines;
 - (h) appropriate audits, self-inspections and spot-checks are carried out by experienced and trained staff;
 - (i) approval has been given by the head of quality control;
 - (j) all relevant factors have been considered, including any not specifically associated with the output batch directly under review (e.g. subdivision of output batches from a common input, factors associated with continuous production runs).
- 11.3.10 The function of the approval of the release of a finished batch or a product can be delegated to a designated person with appropriate qualifications and experience who will release the product in

accordance with an approved procedure. This is normally done by quality assurance by means of batch review.

12. Training

- 12.1 The manufacturer shall provide training in accordance with a written programme for all personnel whose duties take them into manufacturing areas or into control laboratories (including the technical, maintenance and cleaning personnel) and for other personnel as required.
- 12.2 Besides basic training on the theory and practice of good manufacturing practices, newly recruited personnel shall receive training appropriate to the duties assigned to them. Continuing training shall also be given, and its practical effectiveness periodically assessed. Approved training programmes shall be available. Training records shall be kept.
- 12.3 Personnel working in areas where contamination is a hazard, e.g. clean areas or areas where highly active, toxic, infectious or sensitizing materials are handled, shall be given specific training.
- 12.4 The concept of quality assurance and all the measures which aid its understanding and implementation shall be fully discussed during the training sessions.
- 12.5 Visitors or untrained personnel shall preferably not be taken into the production and quality control areas. If this is unavoidable, they shall be given relevant information in advance (particularly about personal hygiene) and the prescribed protective clothing. They shall be closely supervised.
- 12.6 Consultant and contract staff shall be qualified for the services they provide. Evidence of this shall be included in the training records.

13. Personal hygiene

- 13.1 All personnel, prior to and during employment, as appropriate, shall undergo health examinations. Personnel conducting visual inspections shall also undergo periodic eye examinations.
- 13.2 All personnel shall be trained in the practices of personal hygiene. A high level of personal hygiene shall be observed by all those concerned with manufacturing processes. In particular, personnel shall be instructed to wash their hands before entering production areas. Signs to this effect shall be posted and instructions complied with.
- 13.3 Any person shown at any time to have an apparent illness or open lesions that may adversely affect the quality of products shall not be allowed to handle starting materials, packaging materials, in-process materials or drugs until the condition is no longer judged to be a risk.
- 13.4 All employees shall be instructed and encouraged to report to their immediate supervisor any conditions (relating to plant, equipment or personnel) that they consider may adversely affect the products.
- 13.5 Direct contact shall be avoided between the operator's hands and starting materials, primary packaging materials and intermediate or bulk product.
- 13.6 To ensure protection of the product from contamination, personnel shall wear clean body coverings appropriate to the duties they perform, including appropriate hair covering. Used clothes, if reusable, shall be stored in separate closed containers until properly laundered and, if necessary, disinfected or sterilized.
- 13.7 Smoking, eating, drinking, chewing, and keeping plants, food, drink, smoking material and personal medicines shall not be permitted in production, laboratory and storage areas, or in any other areas where they might adversely influence product quality.

- 13.8 Personal hygiene procedures, including the wearing of protective clothing, shall apply to all persons entering production areas, whether they are temporary or full-time employees or non-employees, e.g. contractors' employees, visitors, senior managers and inspectors.

14. Premises

14.1 Principle

Premises must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out. They shall conform to the conditions laid down in the Factories Act, 1948 (63 of 1948).

14.2 General

- 14.2.1 The layout and design of premises must aim to minimize the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross contamination, build-up of dust or dirt, and in general, any adverse effect on the quality of products.
- 14.2.2 Where dust is generated (e.g. during sampling, weighing, mixing and processing operations, or packaging of powder), measures shall be taken to avoid cross-contamination and facilitate cleaning.
- 14.2.3 Premises shall be situated in an environment that, when considered together with measures to protect the manufacturing process, presents minimum risk of causing any contamination of materials or products.
- 14.2.4 Premises used for the manufacture of finished products shall be suitably designed and constructed to facilitate good sanitation.
- 14.2.5 Premises shall be carefully maintained, and it shall be ensured that repair and maintenance operations do not present any hazard to the quality of products.
- 14.2.6 Premises shall be cleaned and, where applicable, disinfected according to detailed written procedures. Records shall be maintained.
- 14.2.7 Electrical supply, lighting, temperature, humidity and ventilation shall be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the pharmaceutical products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment.
- 14.2.8 The design, installation, qualification and maintenance of the Heating, Ventilation, Air Conditioning (HVAC) systems of the manufacturing plant shall be carried out.
- 14.2.9 Premises shall be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects, birds or other animals. There shall be a procedure for rodent and pest control.
- 14.2.10 Premises shall be designed to ensure the logical flow of materials and personnel.

14.3 Ancillary areas

- 14.3.1 Rest and refreshment rooms shall be separate from manufacturing and control areas.
- 14.3.2 Facilities for changing and storing clothes and for washing and toilet purposes shall be easily accessible and appropriate for the number of users. Toilets shall not communicate directly with production or storage areas.
- 14.3.3 Maintenance workshops shall if possible be separated from production areas. Whenever parts and tools are stored in the production area, they shall be kept in rooms or lockers reserved for that use.
- 14.3.4 Animal houses shall be well isolated from other areas, with separate entrance (animal access) and air-handling facilities.

14.4 Storage areas

- 14.4.1 Storage areas shall be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products with proper separation and segregation: starting and packaging materials, intermediates, bulk and finished products, products in quarantine, and released, rejected, returned or recalled products.
- 14.4.2 Storage areas shall be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they shall be clean, dry, sufficiently lit and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these shall be provided, controlled, monitored and recorded where appropriate.
- 14.4.3 Receiving and dispatch bays shall be separated and shall protect materials and products from the weather. Receiving areas shall be designed and equipped to allow containers of incoming materials to be cleaned, if necessary, before storage.
- 14.4.4 Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas must be clearly marked and their access restricted to authorized personnel. Any system replacing the physical quarantine shall give equivalent security.
- 14.4.5 Segregation shall be provided for the storage of rejected, recalled, or returned materials or products.
- 14.4.6 Highly active and radioactive materials, narcotics, other dangerous drugs, and substances presenting special risks of abuse, fire or explosion shall be stored in safe and secure areas.
- 14.4.7 Printed packaging materials are considered critical to the conformity of the pharmaceutical product to its labelling and special attention shall be paid to sampling and the safe and secure storage of these materials.
- 14.4.8 There shall normally be a separate sampling area for starting materials. If sampling is performed in the storage area, it shall be conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination.

14.5 Weighing areas

- 14.5.1 The weighing of starting materials and the estimation of yield by weighing shall be carried out in separate weighing areas designed for that use, for example, with provisions for dust control. Such areas may be part of either storage or production areas.

14.6 Production areas

- 14.6.1 In order to minimize the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self-contained facilities must be available for the production of particular pharmaceutical products, such as highly sensitizing materials (e.g. penicillins) or biological preparations (e.g. live microorganisms). The production of certain other highly active products, such as some antibiotics, hormones, cytotoxic substances and non-pharmaceutical products, shall not be conducted in the same facilities. In exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can be accepted provided that specific precautions are taken and the necessary validations (including cleaning validation) are made. The manufacture of technical poisons, such as pesticides and herbicides, shall not be allowed in premises used for the manufacture of pharmaceutical products.
- 14.6.2 Premises shall preferably be laid out in such a way as to allow the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations and to the requisite cleanliness levels.

- 14.6.3 The adequacy of the working and in-process storage space shall permit the orderly and logical positioning of equipment and materials so as to minimize the risk of confusion between different pharmaceutical products or their components, to avoid cross-contamination, and to minimize the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing or control steps.
- 14.6.4 Where starting and primary packaging materials and intermediate or bulk products are exposed to the environment, interior surfaces (walls, floors and ceilings) shall be smooth and free from cracks and open joints, shall not shed particulate matter, and shall permit easy and effective cleaning and, if necessary, disinfection.
- 14.6.5 Pipework, light fittings, ventilation points and other services shall be designed and sited to avoid the creation of recesses that are difficult to clean. As far as possible, for maintenance purposes, they shall be accessible from outside the manufacturing areas.
- 14.6.6 Drains shall be of adequate size and designed and equipped to prevent back-flow. Open channels shall be avoided where possible, but if they are necessary they shall be shallow to facilitate cleaning and disinfection.
- 14.6.7 Production areas shall be effectively ventilated, with air-control facilities (including filtration of air to a sufficient level to prevent contamination and cross-contamination, as well as control of temperature and, where necessary, humidity) appropriate to the products handled, to the operations undertaken and to the external environment. These areas shall be regularly monitored during both production and non-production periods to ensure compliance with their design specifications.
- 14.6.8 Premises for the packaging of pharmaceutical products shall be specifically designed and laid out so as to avoid mix ups, contamination or cross-contamination.
- 14.6.9 Production areas shall be well lit, particularly where visual online controls are carried out.

14.7 Quality Control (QC) areas

- 14.7.1 QC laboratories shall be separated from production areas. Areas where biological, microbiological or radioisotope test methods are employed shall be separated from each other.
- 14.7.2 QC laboratories shall be designed to suit the operations to be carried out in them. Sufficient space shall be given to avoid mix ups and cross-contamination. There shall be adequate suitable storage space for samples, reference standards (if necessary, with cooling), solvents, reagents and records.
- 14.7.3 The design of the laboratories shall take into account the suitability of construction materials, prevention of fumes, and ventilation. There shall be separate air supply to laboratories and production areas. Separate air-handling units and other provisions are needed for biological, microbiological and radioisotope laboratories.
- 14.7.4 A separate room may be needed for instruments to protect them against electrical interference, vibration, contact with excessive moisture and other external factors, or where it is necessary to isolate the instruments.

15. Equipment

- 15.1 Equipment must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out. The layout and design of equipment must aim to minimize the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build-up of dust or dirt, and, in general, any adverse effect on the quality of products.
- 15.2 Equipment shall be installed in such a way as to minimize any risk of error or of contamination.

- 15.3 Fixed pipework shall be clearly labelled to indicate the contents and, where applicable, the direction of flow.
- 15.4 All service pipework and devices shall be adequately marked and special attention paid to the provision of non-interchangeable connections or adaptors for dangerous gases and liquids.
- 15.5 Balances and other measuring equipment of an appropriate range and precision shall be available for production and control operations and shall be calibrated according to a fixed schedule.
- 15.6 Production equipment shall be thoroughly cleaned according to a fixed schedule.
- 15.7 Laboratory equipment and instruments shall be suited to the testing procedures undertaken.
- 15.8 Washing, cleaning and drying equipment shall be chosen and used so as not to be a source of contamination.
- 15.9 Production equipment shall not present any hazard to the products. The parts of the production equipment that come into contact with the product must not be reactive, additive, or absorptive to an extent that would affect the quality of the product.
- 15.10 Defective equipment shall be removed from production and QC areas. If this is not possible, it shall be clearly labelled as defective to prevent use.
- 15.11 Closed equipment shall be used whenever appropriate. Where open equipment is used or equipment is opened, precautions shall be taken to minimize contamination.
- 15.12 Non-dedicated equipment shall be cleaned according to validated cleaning procedures between being used for production of different pharmaceutical products to prevent cross-contamination.
- 15.13 Current drawings of critical equipment and support systems shall be maintained.

16. Materials

- 16.1 The main objective of a pharmaceutical plant is to produce finished products for patients' use from a combination of materials (starting and packaging).
- 16.2 Materials include starting materials, packaging materials, gases, solvents, process aids, reagents and labelling materials.
- 16.3 No materials used for operations such as cleaning, lubrication of equipment and pest control shall come into direct contact with the product. Where possible, such materials shall be of a suitable grade (e.g. food grade) to minimize health risks.
- 16.4 All incoming materials and finished products shall be quarantined immediately after receipt or processing, until they are released for use or distribution.
- 16.5 All materials and products shall be stored under the appropriate conditions established by the manufacturer, and in an orderly fashion, to permit batch segregation and stock rotation by a first-expire, first-out rule.
- 16.6 Water used in the manufacture of pharmaceutical products shall be suitable for its intended use. There shall be validated system for treatment of water drawn from own or any other source to render it potable in accordance with standards specified by the Bureau of Indian Standards or Local Municipality, as the case may be, so as to produce Purified Water conforming to Pharmacopoeial specification. Purified Water so produced shall only be used for all the operations except washing and cleaning operations where potable water may be used. Water shall be stored in tanks, which do not adversely affect quality of water and ensure freedom from microbiological growth. The tank shall be cleaned periodically and records maintained by the licensee in this behalf.

Good manufacturing practices regarding the design, installation and operation of pharmaceutical water systems including guidance about which quality of water to use for specific applications, such as the manufacture of active pharmaceutical ingredients and dosage forms, shall be ensured.

- 16.7 The purchase of starting materials is an important operation that shall involve staff who has a particular and thorough knowledge of the products and suppliers.
- 16.8 Starting materials shall be purchased only from approved suppliers and, where possible, directly from the producer. It is also recommended that the specifications established by the manufacturer for the starting materials be discussed with the suppliers. It is beneficial for all critical aspects of the production and control of the starting material in question, including handling, labelling and packaging requirements as well as complaints and rejection procedures, to be contractually agreed between the manufacturer and the supplier.
- 16.9 For each consignment, at a minimum, the containers shall be checked at least for integrity of package and seal and for correspondence between the order, the delivery note, and the supplier's labels.
- 16.10 All incoming materials shall be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. Containers shall be cleaned where necessary and labelled, if required, with the prescribed information. Where additional labels are attached to containers, the original information shall not be lost.
- 16.11 Damage to containers and any other problem that might adversely affect the quality of a material shall be recorded and reported to the QC department and investigated.
- 16.12 If one delivery of material is made up of different batches, each batch must be considered as separate for sampling, testing and release.
- 16.13 Starting materials in the storage area shall be appropriately labelled. Labels shall bear at least the following information:
 - (a) the designated name of the product and the internal code reference where applicable;
 - (b) the batch number given by the supplier and, on receipt, the control or batch number given by the manufacturer, if any, documented so as to ensure traceability;
 - (c) the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected, returned, recalled);
 - (d) where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary. When fully validated computerized storage systems are used, not all of the above information need be in a legible form on the label.
- 16.14 Only raw materials which have been released by the Quality Control Department and which are within their shelf-life shall be used.
- 16.15 The raw materials other than Active Pharmaceutical ingredients, if released by Quality Control Department without specific batch testing, for use in manufacturing, it shall be based on vendor approval and statistical data analysis of earlier test results of such material for release.
- 16.16 There shall be appropriate procedures or measures to ensure the identity of the contents of each container of starting material. Bulk containers from which samples have been drawn shall be identified.
- 16.17 Only starting materials released by the QC department and within their shelf-life shall be used.
- 16.18 Starting materials shall be dispensed only by designated persons, following a written procedure, to ensure that the correct materials are accurately weighed or measured into clean and properly labelled containers.
- 16.19 Each dispensed material and its weight or volume shall be independently checked and the check recorded.
- 16.20 Materials dispensed for each batch of the final product shall be kept together and conspicuously labelled as such.
- 16.21 The purchase, handling and control of primary and printed packaging materials shall be as for starting materials.

- 16.22 Particular attention shall be paid to printed packaging materials. They shall be stored in secure conditions so as to exclude the possibility of unauthorized access. Roll feed labels shall be used wherever possible. Cut labels and other loose printed materials shall be stored and transported in separate closed containers so as to avoid mix ups. Packaging materials shall be issued for use only by designated personnel following an approved and documented procedure.
- 16.23 Each delivery or batch of printed or primary packaging material shall be given a specific reference number or identification mark.
- 16.24 Out-dated or obsolete primary packaging material or printed packaging material shall be destroyed and its disposal recorded.
- 16.25 All products and packaging materials to be used shall be checked on delivery to the packaging department for quantity, identity and conformity with the packaging instructions.
- 16.26 All containers and closures intended for use shall comply with the pharmacopoeial requirements. Suitable validated test methods, sample sizes, specifications, cleaning procedure and sterilization procedure, wherever indicated, shall be strictly followed to ensure that these are not reactive, additive, absorptive, or leach to an extent that significantly affects the quality or purity of the drug. No second hand or used containers and closures shall be used :
- 16.26.1 Whenever bottles are being used, the written schedule of cleaning shall be laid down and followed. Where bottles are not dried after washing, they shall be rinsed with purified water or water for injection, as the case may be.
- 16.26.2 The requirements mentioned in the part do not include requirements of machinery, equipment and premises required for preparation of containers and closures for different dosage forms and categories of drugs. The suitability and adequacy of the machinery, equipment and premises shall be examined taking into consideration the requirements of each licensee in this respect.
- 16.26.3 Packaging material to be used for pharmaceutical products shall be in accordance with the requirements prescribed in Indian Pharmacopoeia.
- 16.27 Intermediate and bulk products shall be kept under appropriate conditions.
- 16.28 Intermediate and bulk products purchased as such shall be handled on receipt as though they were starting materials.
- 16.29 Finished products shall be held in quarantine until their final release, after which they shall be stored as usable stock under conditions established by the manufacturer.
- 16.30 The evaluation of finished products and the documentation necessary for release of a product for sale are described in clause 31, "Good practices in quality control".
- 16.31 Rejected materials and products shall be clearly marked as such and stored separately in restricted areas. They shall either be returned to the suppliers or, where appropriate, reprocessed or destroyed in a timely manner. Whatever action is taken shall be approved by authorized personnel and recorded.
- 16.32 The reworking or recovery of rejected products shall be exceptional. It is permitted only if the quality of the final product is not affected, if the specifications are met, and if it is done in accordance with a defined and authorized procedure after evaluation of the risks involved. A record shall be kept of the reworking or recovery. A reworked batch shall be given a new batch number.
- 16.33 The introduction of all or part of earlier batches, conforming to the required quality standards, into a batch of the same product at a defined stage of manufacture shall be authorized beforehand. This recovery shall

be carried out in accordance with a defined procedure after evaluation of the risks involved, including any possible effect on shelf-life. The recovery shall be recorded.

- 16.34 The need for additional testing of any finished product that has been reprocessed, reworked or into which a recovered product has been incorporated, shall be considered by the QC department.
- 16.35 Recalled products shall be identified and stored separately in a secure area until a decision is taken on their fate. This decision shall be made as soon as possible.
- 16.36 Products returned from the market shall be destroyed unless it is certain that their quality is satisfactory; in such cases they may be considered for resale or relabelling, or alternative action taken only after they have been critically assessed by the QC function in accordance with a written procedure. The nature of the product, any special storage conditions it requires, its condition and history, and the time elapsed since it was issued shall all be taken into account in this assessment. Where any doubt arises over the quality of the product, it shall not be considered suitable for reissue or reuse. Any action taken shall be appropriately recorded.
- 16.37 There shall be records for the receipt and preparation of reagents and culture media.
- 16.38 Reagents made up in the laboratory shall be prepared according to written procedures and appropriately labelled. The label shall indicate the concentration, standardization factor, shelf-life, the date when re-standardization is due, and the storage conditions. The label shall be signed and dated by the person preparing the reagent.
- 16.39 Both positive and negative controls shall be applied to verify the suitability of culture media each time they are prepared and used. The size of the inoculum used in positive controls shall be appropriate to the sensitivity required.

17. Reference Standards

- 17.1 Whenever official reference standards exist, they shall be used.
- 17.2 Indian Pharmacopoeia reference standards shall be procured from Indian Pharmacopoeia Commission.
- 17.3 Official reference standards shall only be used for the purpose described in the appropriate monograph.
- 17.4 Reference standards prepared by the manufacturer shall be tested, released and stored in the same way as official standards. They shall be kept under the responsibility of a designated person in a secure area.
- 17.5 Secondary or working standards may be established by the application of appropriate tests and checks at regular intervals to ensure standardization.
- 17.6 Reference standards shall be properly labelled with at least the following information:
- (a) name of the material;
 - (b) batch or lot number and control number;
 - (c) date of preparation;
 - (d) shelf-life;
 - (e) potency;
 - (f) storage conditions.
- 17.7 All in-house reference standards shall be standardized against an official reference standard, when available, initially and at regular intervals thereafter.
- 17.8 All reference standards shall be stored and used in a manner that will not adversely affect their quality.

18. Waste materials

- 18.1 Provision shall be made for the proper and safe storage of waste materials waiting disposal. Toxic substances and flammable materials shall be stored in suitably designed, separate, enclosed cupboards.
- 18.2 Waste material shall not be allowed to accumulate. It shall be collected in suitable receptacles for removal to collection points outside the buildings and disposed of safely and in a sanitary manner at regular and frequent intervals.
- 18.3 The disposal of sewage and effluents (solid, liquid and gas) from the manufacturing area shall be in conformity with the requirements of Environment Pollution Control Board.
- 18.4 All bio-medical waste shall be destroyed as per the provisions of the Bio-Medical Waste (Management and Handling) Rules, 2016.
- 18.5 Rodenticides, insecticides, fumigating agents and sanitizing materials shall not be permitted to contaminate equipment, starting materials, packaging materials, in-process materials or finished products.

19. Documentation**19.1 Principle**

Good documentation is an essential part of the quality assurance system and, as such, shall exist for all aspects of good manufacturing practices. Its aims are to define the specifications and procedures for all materials and methods of manufacture and control; to ensure that all personnel concerned with manufacture know what to do and when to do it; to ensure that authorized persons have all the information necessary to decide whether or not to release a batch of a drug for sale; to ensure the existence of documented evidence, traceability, and to provide records and an audit trail that will permit investigation. It ensures the availability of the data needed for validation, review and statistical analysis. The design and use of documents depend upon the manufacturer. In some cases some or all of the documents described below may be brought together, but they will usually be separate.

19.2 General

- 19.2.1 Documents shall be designed, prepared, reviewed and distributed with care. They shall comply with the relevant parts of the manufacturing and licences.
- 19.2.2 Documents shall be approved, signed and dated by the appropriate responsible persons. No document shall be changed without authorization and approval.
- 19.2.3 Documents shall have unambiguous contents: the title, nature and purpose shall be clearly stated. They shall be laid out in an orderly fashion and be easy to check. Reproduced documents shall be clear and legible. The reproduction of working documents from master documents must not allow any error to be introduced through the reproduction process.
- 19.2.4 Documents shall be regularly reviewed and kept up to date. When a document has been revised, a system shall exist to prevent inadvertent use of the superseded version. Superseded documents shall be retained for a specific period of time.
- 19.2.5 Where documents require the entry of data, these entries shall be clear, legible and indelible. Sufficient space shall be provided for such entries.
- 19.2.6 Any alteration made to a document shall be signed and dated; the alteration shall be done in such a way as to permit the reading of the original information. Where appropriate, the reason for the alteration shall be recorded.

- 19.2.7 Records shall be made or completed when any action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of pharmaceutical products are traceable. Records shall be retained for at least one year after the expiry date of the finished product.
- 19.2.8 Data (and records for storage) may be recorded by electronic data-processing systems or by photographic or other reliable means. Master formulae and detailed SOPs relating to the system in use shall be available and the accuracy of the records shall be checked. If documentation is handled by electronic data-processing methods, only authorized persons shall be able to enter or modify data in the computer system, and there shall be a record of changes and deletions; access shall be restricted by passwords or other means and the entry of critical data shall be independently checked. Batch records stored electronically shall be protected by back-up transfer on magnetic tape, microfilm, electronic discs, paper printouts or other means. It is particularly important that, during the period of retention, the data are readily available.
- 19.2.9 The site master file shall be prepared and maintained up to date as per the Appendix-I appended to this part.

19.3 Documents Required

19.3.1 Labels

- 19.3.1.1 Labels applied to containers, equipment or premises shall be clear, unambiguous and in the company's agreed format. It is often helpful in addition to the wording on the labels to use colours to indicate status (e.g. quarantined, accepted, rejected, and clean).
- 19.3.1.2 All finished drugs shall be identified by labelling bearing at least the following information:
- (a) the name of the drugs;
 - (b) a list of the active ingredients (if applicable, with the INN), showing the amount of each present and a statement of the net contents (e.g. number of dosage units, weight, volume);
 - (c) the batch number assigned by the manufacturer;
 - (d) the expiry date and date of manufacture in an uncoded form;
 - (e) any special storage conditions or handling precautions that may be necessary;
 - (f) directions for use, and warnings and precautions that may be necessary;
 - (g) the name and address of the manufacturer or the company and the person responsible for placing the product on the market.
- 19.3.1.3 For reference standards, the label and/or accompanying document shall indicate potency or concentration, date of manufacture, expiry date, date the closure is first opened, storage conditions and control number, as appropriate.

19.3.2 Specifications and testing procedures

- 19.3.2.1 Testing procedures described in documents shall be validated in the context of available facilities and equipment before they are adopted for routine testing.

- 19.3.2.2 There shall be appropriately authorized and dated specifications, including tests on identity, content, purity and quality, for starting and packaging materials and for finished products; where appropriate, they shall also be available for intermediate or bulk products. Specifications for water, solvents and reagents (e.g. acids and bases) used in production shall be included.
- 19.3.2.3 Each specification shall be approved, signed and dated, and maintained by the QC or QA units. Specifications for starting materials, intermediates, bulk, finished products and packaging materials.
- 19.3.2.4 Periodic revisions of the specifications may be necessary to comply with new editions of the Indian pharmacopoeia or other official pharmacopoeia.
- 19.3.2.5 Pharmacopoeias, reference standards, reference spectra and other reference materials shall be available in the QC laboratory.

19.3.3 Specifications for starting and packaging materials

- 19.3.3.1 Specifications for starting, primary and printed packaging materials shall provide, if applicable, a description of the materials, including:
- (a) the designated name (if applicable, the INN) and internal code reference;
 - (b) the reference, if any, to a pharmacopoeial monograph;
 - (c) qualitative and quantitative requirements with acceptance limits.
- 19.3.3.2 Depending on the company's practice other data may be added to the specification, such as:
- (a) the supplier and the original producer of the materials;
 - (b) a specimen of printed materials;
 - (c) directions for sampling and testing, or a reference to procedures;
 - (d) storage conditions and precautions;
 - (e) the maximum period of storage before re-examination.
- 19.3.3.3 Packaging material shall conform to specifications, and shall be compatible with the material and/or with the drugs it contains. The material shall be examined for compliance with the specification, and for defects as well as for the correctness of identity markings.
- 19.3.3.4 Documents describing testing procedures shall state the required frequency for re-assaying each starting material, as determined by its stability.

19.3.4 Specifications for intermediate and bulk products

- 19.3.4.1 Specifications for intermediate and bulk products shall be available. The specifications shall be similar to specifications for starting materials or for finished products, as appropriate.

19.3.5 Specifications for finished products

19.3.5.1 Specifications for finished products shall include:

- (a) the designated name of the product and the code reference, where applicable;
- (b) the designated name(s) of the active ingredient(s) (if applicable, with the INN(s));
- (c) the formula or a reference to the formula if provided in any pharmacopoeia;
- (d) a description of the dosage form and package details;
- (e) directions for sampling and testing or a reference to procedures;
- (f) the qualitative and quantitative requirements, with acceptance limits;
- (g) the storage conditions and precautions, where applicable;
- (h) the shelf-life.

19.3.6 Master formula records

19.3.6.1 A formally authorized master formula shall exist for each product and batch size to be manufactured.

19.3.6.2 The master formula records shall include:

- (a) the name of the product, with a product reference code relating to its specification;
- (b) a description of the dosage form, strength of the product and batch size;
- (c) a list of all starting materials to be used (if applicable with the INNs), with the amount of each, described using the designated name and a reference that is unique to that material (mention shall be made of any substance that may disappear in the course of processing);
- (d) a statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable;
- (e) a statement of the processing location and the principal equipment to be used;
- (f) the methods, or reference to the methods, to be used for preparing and operating the critical equipment, e.g. cleaning (especially after a change in product), assembling, calibrating, sterilizing, use;
- (g) detailed step-wise processing instructions (e.g. checks on materials, pre-treatments, sequence for adding materials, mixing times, temperatures);
- (h) the instructions for any in-process controls with their limits;
- (i) where necessary, the requirements for storage of the products, including the container, the labelling, and any special storage conditions;
- (j) any special precautions to be observed.
- (k) The hold time permitted for intermediate and in process material.

19.3.7 Packaging instructions

19.3.7.1 Formally authorized packaging instructions shall exist for each product, pack size and type. These shall normally include, or make reference to:

- (a) the name of the product;
- (b) a description of its pharmaceutical form, strength and, where applicable, method of application;
- (c) the pack size expressed in terms of the number, weight or volume of the product in the final container;
- (d) a complete list of all the packaging materials required for a standard batch size, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specifications for each packaging material;
- (e) where appropriate, an example or reproduction of the relevant printed packaging materials and specimens, indicating where the batch number and expiry date of the product have been marked;
- (f) special precautions to be observed, including a careful examination of the packaging area and equipment in order to ascertain the line clearance before and after packaging operations;
- (g) a description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations, and equipment to be used;
- (h) details of in-process controls with instructions for sampling and acceptance limits.

19.3.8 Batch processing records

19.3.8.1 A batch processing record shall be kept for each batch processed. It shall be based on the relevant parts of the currently approved specifications on the record. The method of preparation of such records shall be designed to avoid errors. (Copying or validated computer programs are recommended. Transcribing from approved documents shall be avoided.)

19.3.8.2 Before any processing begins a check shall be made that the equipment and work station are clear of previous products, documents, or materials not required for the planned process, and that the equipment is clean and suitable for use. This check shall be recorded.

19.3.8.3 During processing, the following information shall be recorded at the time each action is taken, and after completion the record shall be dated and signed by the person responsible for the processing operations:

- (a) the name of the product;
- (b) the number of the batch being manufactured;
- (c) dates and times of commencement, of significant intermediate stages, and of completion of production;

- (d) the name of the person responsible for each stage of production;
- (e) the initials of the operator(s) of different significant steps of production and, where appropriate, of the person(s) who checked each of these operations (e.g. weighing);
- (f) the batch number and/or analytical control number and the quantity of each starting material actually weighed (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added);
- (g) any relevant processing operation or event and the major equipment used;
- (h) The hold time permitted for intermediate and in process material;
- (i) the in-process controls performed, the initials of the person(s) carrying them out, and the results obtained;
- (j) the amount of product obtained at different and pertinent stages of manufacture (yield), together with comments or explanations for significant deviations from the expected yield;
- (k) notes on special problems including details, with signed authorization for any deviation from the master formula.

19.3.9 Batch packaging records

- 19.3.9.1 A batch packaging record shall be kept for each batch or part batch processed. It shall be based on the relevant parts of the approved packaging instructions, and the method of preparing such records shall be designed to avoid errors. (Copying or validated computer programs are recommended. Transcribing from approved documents shall be avoided.)
- 19.3.9.2 Before any packaging operation begins, checks shall be made that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned packaging operations, and that equipment is clean and suitable for use. These checks shall be recorded.
- 19.3.9.3 The following information shall be recorded at the time each action is taken, and the date and the person responsible shall be clearly identified by signature or electronic password:
 - (a) the name of the product, the batch number and the quantity of bulk product to be packed, as well as the batch number and the planned quantity of finished product that will be obtained, the quantity actually obtained and the reconciliation;
 - (b) the date(s) and time(s) of the packaging operations;
 - (c) the name of the responsible person carrying out the packaging operation;
 - (d) the initials of the operators of the different significant steps;
 - (e) the checks made for identity and conformity with the packaging instructions, including the results of in-process controls;
 - (f) details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used, and, when necessary, the instructions for keeping the

product if it is unpacked or a record of returning product that has not been packaged to the storage area;

- (g) whenever possible, samples of the printed packaging materials used, including specimens bearing the approval for the printing of and regular check (where appropriate) of the batch number, expiry date, and any additional overprinting;
- (h) notes on any special problems, including details of any deviation from the packaging instructions, with written authorization by an appropriate person;
- (i) the quantities and reference number or identification of all printed packaging materials and bulk product issued, used, destroyed or returned to stock and the quantities of product obtained to permit an adequate reconciliation.

19.3.10 Standard operating procedures and records

19.3.10.1 Standard Operating Procedures (here in after to be referred as SOPs) and associated records of actions taken or, where appropriate, conclusions reached shall be available for:

- (a) equipment assembly and validation;
- (b) analytical apparatus and calibration;
- (c) maintenance, cleaning and sanitization;
- (d) personnel matters including qualification, training, clothing and hygiene;
- (e) environmental monitoring;
- (f) pest control;
- (g) complaints;
- (h) recalls;
- (i) returns.

19.3.10.2 There shall be SOPs and records for the receipt of each delivery of starting material and primary and printed packaging material.

19.3.10.3 The records of the receipts shall include:

- (a) the name of the material on the delivery note and the containers;
- (b) the “in-house” name and/or code of material if different from (a);
- (c) the date of receipt;
- (d) the supplier’s name and, if possible, manufacturer’s name;
- (e) the manufacturer’s batch or reference number;
- (f) the total quantity, and number of containers received;
- (g) the batch number assigned after receipt;

-
- (h) any relevant comment (e.g. state of the containers).
- 19.3.10.4 There shall be SOPs for the internal labelling, quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate.
- 19.3.10.5 SOPs shall be available for each instrument and piece of equipment (e.g. use, calibration, cleaning, maintenance) and placed in close proximity to the equipment.
- 19.3.10.6 There shall be SOPs for sampling, which specify the person(s) authorized to take samples.
- 19.3.10.7 The sampling instructions shall include:
- (a) the method of sampling and the sampling plan;
 - (b) the equipment to be used;
 - (c) any precautions to be observed to avoid contamination of the material or any deterioration in its quality;
 - (d) the amount(s) of sample(s) to be taken;
 - (e) instructions for any required subdivision of the sample;
 - (f) the type of sample container(s) to be used, and whether they are for aseptic sampling or for normal sampling, and labelling;
 - (g) any specific precautions to be observed, especially in regard to the sampling of sterile or noxious material.
- 19.3.10.8 There shall be an SOP describing the details of the batch (lot) numbering system, with the objective of ensuring that each batch of intermediate, bulk or finished product is identified with a specific batch number.
- 19.3.10.9 The SOP for batch numbering that are applied to the processing stage and to the respective packaging stage shall be related to each other.
- 19.3.10.10 The SOP for batch numbering shall ensure that the same batch numbers will not be used repeatedly; this applies also to reprocessing.
- 19.3.10.11 Batch-number allocation shall be immediately recorded, e.g. in a logbook. The record shall include at least the date of allocation, product identity and size of batch.
- 19.3.10.12 There shall be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The tests performed shall be recorded.
- 19.3.10.13 Analysis records shall include at least the following data:
- (a) the name of the material or product and, where applicable, dosage form;
 - (b) the batch number and, where appropriate, the manufacturer and/ or supplier;
 - (c) references to the relevant specifications and testing procedures;

- (d) test results, including observations and calculations, and reference to any specifications (limits);
 - (e) date(s) and reference number(s) of testing;
 - (f) the initials of the persons who performed the testing;
 - (g) the date and initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate;
 - (h) a clear statement of release or rejection (or other status decision) and the dated signature of the designated responsible person.
- 19.3.10.14 Written release and rejection procedures shall be available for materials and products, and in particular for the release for sale of the finished product by an authorized person.
- 19.3.10.15 Records shall be maintained of the distribution of each batch of a product in order, for example, to facilitate the recall of the batch if necessary.
- 19.3.10.16 Records shall be kept for major and critical equipment, as appropriate, of any validations, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including dates and the identity of the people who carried out these operations.
- 19.3.10.17 The use of major and critical equipment and the areas where products have been processed shall be appropriately recorded in chronological order.
- 19.3.10.18 There shall be written procedures assigning responsibility for cleaning and sanitation and describing in sufficient detail the cleaning schedules, methods, equipment and materials to be used and facilities and equipment to be cleaned. Such written procedures shall be followed.

20. Good practices in production

20.1 Principle

Production operations must follow clearly defined procedures in accordance with manufacturing and licences, with the objective of obtaining products of the requisite quality.

20.2 General

- 20.2.1 All handling of materials and products, such as receipt and cleaning, quarantine, sampling, storage, labelling, dispensing, processing, packaging and distribution shall be done in accordance with written procedures or instructions and, where necessary, recorded.
- 20.2.2 Deviation from instructions or procedures shall be avoided as far as possible. If deviations occur, they shall be in accordance with an approved procedure. The authorization of the deviation shall be approved in writing by a designated person, with the involvement of the QC department, when appropriate.
- 20.2.3 Checks on yields and reconciliation of quantities shall be carried out as necessary to ensure that there are no discrepancies outside acceptable limits.

- 20.2.4 Operations on different products shall not be carried out simultaneously or consecutively in the same room or area unless there is no risk of mix up or cross-contamination.
- 20.2.5 At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment, and, where appropriate, the rooms and packaging lines being used, shall be labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its strength (where applicable) and the batch number. Where applicable, this indication shall also mention the stage of production. In some cases it may be useful to also record the name of the previous product that has been processed.
- 20.2.6 Access to production premises shall be restricted to authorized personnel.
- 20.2.7 Non-medicinal products shall not be produced in areas or with equipment destined for the production of pharmaceutical products.
- 20.2.8 In-process controls are usually performed within the production area. The performance of such in-process controls shall not have any negative effect on the quality of the product or another product (e.g. cross-contamination or mix up).

20.3 Prevention of cross-contamination and bacterial contamination during production

- 20.3.1 When dry materials and products are used in production, special precautions shall be taken to prevent the generation and dissemination of dust. Provision shall be made for proper air control (e.g. supply and extraction of air of suitable quality).
- 20.3.2 Contamination of a starting material or of a product by another material or product must be avoided. This risk of accidental cross-contamination arises from the uncontrolled release of dust, gases, particles, vapours, sprays or organisms from materials and products in process, from residues on equipment, from intruding insects, and from operators' clothing, skin, etc. The significance of this risk varies with the type of contaminant and of the product being contaminated. Among the most hazardous contaminants are highly sensitizing materials, biological preparations such as living organisms, certain hormones, cytotoxic substances, and other highly active materials. Products in which contamination is likely to be most significant are those administered by injection or applied to open wounds and those given in large doses and/or over a long time. Highly hazardous, poisonous and explosive materials such as narcotics, psychotropic drugs and substances presenting potential risks of abuse, fire or explosion shall be stored in safe and secure areas. Adequate fire protection measures shall be provided in conformity with the Rules of the concerned civic authorities.
- 20.3.3 Cross-contamination shall be avoided by taking appropriate technical or organizational measures, for example:
 - (a) carrying out production in dedicated and self-contained areas (which may be required for products such as penicillins, cytotoxic, sex hormones, spore forming, live vaccines, live bacterial preparations and certain other biologicals);
 - (b) conducting campaign production (separation in time) followed by appropriate cleaning in accordance with a validated cleaning procedure;

- (c) providing appropriately designed airlocks, pressure differentials, and air supply and extraction systems;
- (d) minimizing the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air;
- (e) wearing protective clothing where products or materials are handled;
- (f) using cleaning and decontamination procedures of known effectiveness;
- (g) using a “closed system” in production;
- (h) testing for residues;
- (i) using cleanliness status labels on equipment.

20.3.4 Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness shall be checked periodically according to SOPs.

20.3.5 Production areas where susceptible products are processed shall undergo periodic environmental monitoring (e.g. for microbiological and particulate matter, where appropriate).

20.4 Processing operations

- 20.4.1 Before any processing operation is started, steps shall be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting materials, products, product residues, labels or documents not required for the current operation.
- 20.4.2 Any necessary in-process controls and environmental controls shall be carried out and recorded.
- 20.4.3 Means shall be instituted of indicating failures of equipment or of services (e.g. water, gas) to equipment. Defective equipment shall be withdrawn from use until the defect has been rectified. After use, production equipment shall be cleaned without delay according to detailed written procedures and stored under clean and dry conditions in a separate area or in a manner that will prevent contamination.
- 20.4.4 Time limits for storage of process materials and equipment, after cleaning and before use, shall be stated and based on relevant data.
- 20.4.5 Containers for filling shall be cleaned before filling. Attention shall be given to avoiding and removing any contaminants such as glass fragments and metal particles.
- 20.4.6 Any significant deviation from the expected yield shall be recorded and investigated.
- 20.4.7 Checks shall be carried out to ensure that pipelines and other pieces of equipment used for the transportation of products from one area to another are connected in the correct manner.
- 20.4.8 Pipes used for conveying distilled or deionized water and, where appropriate, other water pipes shall be sanitized and stored according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken.
- 20.4.9 Measuring, weighing, recording, and control equipment and instruments shall be serviced and calibrated at pre-specified intervals and records maintained. To ensure satisfactory functioning,

instruments shall be checked daily or prior to use for performing analytical tests. The date of calibration and servicing and the date when recalibration is due shall be clearly indicated on a label attached to the instrument.

20.4.10 Repair and maintenance operations shall not present any hazard to the quality of the products.

20.5 Packaging operations

20.5.1 When the programme for packaging operations is being set up, particular attention shall be given to minimizing the risk of cross-contamination, mix ups or substitutions. Different products shall not be packaged in close proximity unless there is physical segregation or an alternative system that will provide equal assurance.

20.5.2 Before packaging operations are begun, steps shall be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other equipment are clean and free from any products, materials or documents used previously and which are not required for the current operation. The line clearance shall be performed according to an appropriate procedure and checklist, and recorded.

20.5.3 The name and batch number of the product being handled shall be displayed at each packaging station or line.

20.5.4 Normally, filling and sealing shall be followed as quickly as possible by labelling. If labelling is delayed, appropriate procedures shall be applied to ensure that no mix ups or mislabelling can occur.

20.5.5 The correct performance of any printing (e.g. of code numbers or expiry dates) done separately or in the course of the packaging shall be checked and recorded. Attention shall be paid to printing by hand, which shall be rechecked at regular intervals.

20.5.6 Special care shall be taken when cut labels are used and when overprinting is carried out off-line, and in hand-packaging operations. Roll-feed labels are normally preferable to cut labels in helping to avoid mix ups. Online verification of all labels by automated electronic means can be helpful in preventing mix ups, but checks shall be made to ensure that any electronic code readers, label counters, or similar devices are operating correctly. When labels are attached manually, in-process control checks shall be performed more frequently.

20.5.7 Printed and embossed information on packaging materials shall be distinct and resistant to fading or erasing.

20.5.8 Regular online control of the product during packaging shall include at a minimum checks on:

- (a) the general appearance of the packages;
- (b) whether the packages are complete;
- (c) whether the correct products and packaging materials are used;
- (d) whether any overprinting is correct;
- (e) the correct functioning of line monitors.

Samples taken away from the packaging line shall not be returned.

- 20.5.9 Products that have been involved in an unusual event during packaging shall be reintroduced into the process only after special inspection, investigation and approval by authorized personnel. A detailed record shall be kept of this operation.
- 20.5.10 Any significant or unusual discrepancy observed during reconciliation of the amount of bulk product and printed packaging materials and the number of units produced shall be investigated, satisfactorily accounted for, and recorded before release.
- 20.5.11 Upon completion of a packaging operation, any unused batch-coded packaging materials shall be destroyed and the destruction recorded. A documented procedure requiring checks to be performed before returning unused materials shall be followed if uncoded printed materials are returned to stock.
- 20.5.12 Production records shall be reviewed as part of the approval process of batch release before transfer to the authorized person. Any divergence or failure of a batch to meet production specifications shall be thoroughly investigated. The investigation shall, if necessary, extend to other batches of the same product and other products that may have been associated with the specific failure or discrepancy. A written record of the investigation shall be made and shall include the conclusion and follow-up action.

21. Good practices in quality control

- 21.1 Quality control is the part of good manufacturing practices concerned with sampling, specifications and testing, and with the organization and documentation which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be compliant with the requirements. Quality control is not confined to laboratory operations, but may be involved in many decisions concerning the quality of the product.
- 21.2 The independence of QC from production is considered fundamental.
- 21.3 Each manufacturer shall have a QC function. The QC function shall be independent of other departments and under the authority of a person with appropriate qualifications and experience. Adequate resources must be available to ensure that all the QC arrangements are effectively and reliably carried out. The basic requirements for QC are as follows:
- (a) adequate facilities, trained personnel and approved procedures must be available for sampling, inspecting, and testing starting materials, packaging materials, and intermediate, bulk, and finished products, and where appropriate for monitoring environmental conditions for good manufacturing practices purposes;
 - (b) samples of starting materials, packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products must be taken by methods and personnel approved by the QC department;
 - (c) qualification and validation;

- (d) records must be made (manually and/or by recording instruments) demonstrating that all the required sampling, inspecting and testing procedures have actually been carried out and that any deviations have been fully recorded and investigated;
- (e) the finished products must contain ingredients complying with the qualitative and quantitative composition of the product described in the licence; the ingredients must be of the required purity, in their proper container and correctly labelled;
- (f) records must be made of the results of inspecting and testing the materials and intermediate, bulk and finished products against specifications; product assessment must include a review and evaluation of the relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures;
- (g) sufficient samples of starting materials and products must be retained to permit future examination of the product if necessary; the retained product must be kept for the appropriate time in its final pack unless the pack is exceptionally large, in which case one that is equivalent to the marketed packaging system may be used.

21.4 Other QC responsibilities include:

- (a) establishing, validating and implementing all QC procedures;
- (b) evaluating, maintaining and storing reference standards for substances;
- (c) ensuring the correct labelling of containers of materials and products;
- (d) ensuring that the stability of the active pharmaceutical ingredients and products is monitored;
- (e) participating in the investigation of complaints related to the quality of the product;
- (f) participating in environmental monitoring;
- (g) participation in quality risk management programme.

These activities shall be carried out in accordance with written procedures and, where necessary, recorded.

21.5 Quality control personnel must have access to production areas for sampling and investigation as appropriate.

21.6 Control of starting materials and intermediate, bulk and finished products

- 21.6.1 All tests shall follow the instructions given in the relevant written test procedure for each material or product. The result shall be checked by the supervisor before the material or product is released or rejected.
- 21.6.2 Samples shall be representative of the batches of material from which they are taken in accordance with the approved written procedure.
- 21.6.3 Sampling shall be carried out so as to avoid contamination or other adverse effects on quality. The containers that have been sampled shall be marked accordingly and carefully resealed after sampling.

- 21.6.4 Care shall be taken during sampling to guard against contamination or mix up of, or by, the material being sampled. All sampling equipment that comes into contact with the material shall be clean. Some particularly hazardous or potent materials may require special precautions.
- 21.6.5 Sampling equipment shall be cleaned and, if necessary, sterilized before and after each use and stored separately from other laboratory equipment.
- 21.6.6 Each sample container shall bear a label indicating:
- (a) the name of the sampled material;
 - (b) the batch or lot number;
 - (c) the number of the container from which the sample has been taken;
 - (d) the number of the sample;
 - (e) the signature of the person who has taken the sample;
 - (f) the date of sampling.
- 21.6.7 Out-of-specification results obtained during testing of materials or products shall be investigated in accordance with an approved procedure. Records shall be maintained.

21.7 Test requirements

- 21.7.1 Before releasing a starting or packaging material for use, the QC in-charge shall ensure that the materials have been tested for conformity with specifications for identity, strength, purity and other quality parameters.
- 21.7.2 An identity test shall be conducted on a sample from each container of starting material. It is permissible to sample only a proportion of the containers where a validated procedure has been established to ensure that no single container of starting material has been incorrectly labelled.

This validation shall take account of at least the following aspects:

- the nature and status of the manufacturer and of the supplier and their understanding of the good manufacturing practises requirements;
- the QA system of the manufacturer of the starting material;
- the manufacturing conditions under which the starting material is produced and controlled;
- the nature of the starting material and the medicinal products in which it will be used.

Under such a system it is possible that a validated procedure for exemption from the requirement for identity testing of each incoming container of starting material could be accepted for the following:

- starting materials coming from a single product manufacturer or plant; or
- starting materials coming directly from a manufacturer, or in the manufacturer's sealed container where there is a history of reliability, and regular audits of the manufacturer's QA system are

conducted by the purchaser (the manufacturer of the medicinal product) or by an officially accredited body.

It is improbable that such a procedure could be satisfactorily validated for either:

- starting materials supplied by intermediaries, such as brokers, where the source of manufacture is unknown or not audited; or
- starting materials for use in parenteral products.

21.7.3 Each batch (lot) of printed packaging materials must be examined following receipt.

21.7.4 In lieu of full testing by the manufacturer, a certificate of analysis may be accepted from the supplier, provided that the manufacturer establishes the reliability of the supplier's analysis through appropriate periodic validation of the supplier's test results and through on-site audits of the supplier's capabilities. Certificates must be originals (not photocopies) or otherwise have their authenticity assured. Certificates must contain at least the following information:

- (a) identification (name and address) of the issuing supplier;
- (b) signature of the competent official, and statement of his or her qualifications;
- (c) the name of the material tested;
- (d) the batch number of the material tested;
- (e) the specifications and methods used;
- (f) the test results obtained;
- (g) the date of testing.

21.7.5 In-process control records shall be maintained and form a part of the batch records.

21.7.6 For each batch of drugs, there shall be an appropriate laboratory determination of satisfactory conformity to its finished product specification prior to release.

21.7.7 Products failing to meet the established specifications or any other relevant quality criteria shall be rejected.

21.8 Batch record review

21.8.1 Quality control records shall be reviewed as part of the approval process of batch release before transfer to the authorized person. Any divergence or failure of a batch to meet its specifications shall be thoroughly investigated. The investigation shall, if necessary, extend to other batches of the same product and other products that may have been associated with the specific failure or discrepancy. A written record of the investigation shall be made and shall include the conclusion and follow-up action.

21.8.2 Retention samples from each batch of finished product shall be kept for at least one year after the expiry date. Finished products shall usually be kept in their final packaging and stored under the recommended conditions. If exceptionally large packages are produced, smaller samples might be stored in appropriate containers. Samples of active starting materials shall be retained for at least

one year beyond the expiry date of the corresponding finished product. Other starting materials (other than solvents, gases and water) shall be retained for a minimum of two years if their stability allows. Retention samples of materials and products shall be of a size sufficient to permit at least two full re-examinations.

21.9 Stability studies

- 21.9.1 QC shall evaluate quality and stability of finished pharmaceutical products and, when necessary, of starting materials and intermediate products.
- 21.9.2 QC shall establish expiry dates and shelf-life specifications on the basis of stability tests related to storage conditions.
- 21.9.3 A written programme for on-going stability determination shall be developed and implemented to include elements such as:
- (a) a complete description of the drug involved in the study;
 - (b) the complete set of testing parameters and methods, describing all tests for potency, purity, and physical characteristics and documented evidence that these tests indicate stability;
 - (c) provision for the inclusion of a sufficient number of batches;
 - (d) the testing schedule for each drug ;
 - (e) provision for special storage conditions;
 - (f) provision for adequate sample retention;
 - (g) a summary of all the data generated, including the evaluation and the conclusion of the study.
- 21.9.4 Stability shall be determined prior to marketing and following any significant changes, for example, in processes, equipment or packaging materials.

22. Computerized systems

- 22.1 GMP-related computerized systems shall be validated. The depth and scope of validation depends on the diversity, complexity and criticality of the computerized application.
- 22.2 Appropriate installation qualification and operational qualification shall demonstrate the suitability of computer hardware and software to perform assigned tasks.
- 22.3 Commercially available software that has been qualified does not require the same level of testing. If an existing system was not validated at the time of installation, a retrospective validation could be conducted if appropriate documentation is available.
- 22.4 Computerized systems shall have sufficient controls to prevent unauthorized access or changes to data. There shall be controls to prevent omissions in data (e.g. the system being turned off and data not captured). There shall be a record of any data change made, the previous entry, the person who made the change and when the change was made.
- 22.5 Written procedures shall be available for the operation and maintenance of computerized systems.

- 22.6 Where critical data are being entered manually, there shall be an additional check on the accuracy of the data entered. This can be done by a second operator or by the system itself.
- 22.7 Incidents related to computerized systems that could affect the quality of products or the reliability of records or test results shall be recorded and investigated.
- 22.8 Changes to the computerized system shall be made according to a change procedure and shall be formally authorized, documented and tested. Records shall be kept of all changes, including modifications and enhancements made to the hardware, software and any other critical component of the system. These records shall demonstrate that the system is maintained in a validated state.
- 22.9 A back-up system shall be provided so that there is no permanent loss of records due to system breakdown or failure. Means of ensuring data protection shall be established for all computerized systems.
- 22.10 Data may be recorded by other means in addition to the computer system.

Appendix-I

Site Master File

The licensee shall prepare a succinct document in the form of 'Site Master File' containing specific and factual Good Manufacturing Practices about the production and/or control of pharmaceutical manufacturing preparations carried out at the licensed premises. It shall contain the following: -

1. General information:

- (a) brief information of the firm;
- (b) pharmaceutical manufacturing activities as permitted by the licensing authority;
- (c) other manufacturing activities, if any, carried out on the premises;
- (d) type of products licensed for manufacture with flow charts mentioning procedure and process flow;
- (e) number of employees engaged in the production, quality control, storage and distribution;
- (f) use of outside scientific, analytical or other technical assistance in relation to manufacture and analysis;
- (g) products details registered with foreign countries;
- (h) short description of the Quality Management System of the firm;
- (i) pharmaceutical Quality System and;
- (j) quality risk assessment

2. Personnel:

- (a) organisational chart showing the arrangement for quality assurance including production and quality control;
- (b) qualification, experience and responsibilities of key personnel;
- (c) outline for arrangements for basic and in-service training and how the records are maintained;
- (d) health requirements for personnel engaged in production; and
- (e) personnel hygiene requirements, including clothing.

3. Premises:

- (a) simple plan or description of manufacturing areas drawn to scale;
- (b) nature of construction and fixtures/fittings;
- (c) brief description of ventilation systems. More details shall be given for critical areas with potential risk of airborne contamination (schematic drawing of systems). Classification of the rooms used for the manufacture of sterile products shall be mentioned;
- (d) special areas for the handling of the highly toxic, hazardous and sensitizing materials;
- (e) brief description of water system (schematic drawings of systems), including sanitation;
- (f) description of planned preventive maintenance programs for premises and of the recording system.

4. Equipment:

- (a) brief description of major equipment used in production and Quality Control Laboratories (a list of equipment required);
- (b) description of planned preventive maintenance programs for equipment and of the recording system; and
- (c) qualification and calibration including the recording systems and arrangements for computerized systems validation.

5. Sanitation:

- (a) availability of written specifications and procedures for cleaning manufacturing areas and equipment.

6. Documentation:

- (a) arrangements for the preparation, revision and distribution of;
- (b) necessary documentation for the manufacture;
- (c) any other documentation related to product quality that is not mentioned elsewhere (e.g. microbiological controls about air and water).

7. Production:

- (a) brief description of production operations using, wherever possible, flow sheets and charts specifying important parameters;
- (b) arrangements for the handling of starting materials, packaging materials, bulk and finished products, including sampling, quarantine, release and storage;
- (c) arrangements for the handling of rejected materials and products;
- (d) brief description of general policy for process validation.

8. Quality Assurance and Control:

- (a) documentation system
- (b) change control
- (c) master validation plan and validation policy
- (d) product quality review,

- (e) description of the quality control system and of the activities of the Quality Control Department.
Procedures for the release of the finished products.

9. Manufacture under loan licence and licensee:

- (a) description of the way in which compliance of Good Manufacturing Practices by the loan licensee shall be assessed.

10. Distribution, complaints and product recall:

- (a) arrangements and recording system for distribution;
- (b) arrangements for the handling of complaints and product recalls.

11. Self-inspection:

- (a) short description of the self-inspection system indicating whether an outside, independent and experienced external expert was involved in evaluating the manufacturer's compliance with Good manufacturing Practices in all aspects of production.

12. Export of drugs:

- (a) products exported to different countries;
- (b) complaints and product recall, if any.

PART II

Specific Requirements for Manufacture of Sterile Products, Parenteral Preparations (Small Volume Injectables and Large Volume Parenterals) and Sterile Ophthalmic Preparations

Note: Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles as given in Part I of this Schedule shall be complied with, *mutatis mutandis*, for the manufacture of sterile products, parenteral preparations (small volume injectables and large volume parenterals) and sterile ophthalmic preparations. In addition to these requirements, the following specific requirements shall also be followed, namely:-

1. General considerations

- 1.1 The production of sterile preparations shall be carried out in clean areas, entry to which shall be through airlocks for personnel and/or for equipment and materials. Clean areas shall be maintained to an appropriate standard of cleanliness and supplied with air that has passed through filters of the required efficiency.
- 1.2 The various operations of component preparation (such as those involving containers and closures), product preparation, filling and sterilization shall be carried out in separate areas within the clean area. These areas are classified into four grades as described in para 4 of this part.
- 1.3 Manufacturing operations are divided here into two categories:
 - first, those where the product is terminally sterilized; and
 - second, those which are conducted aseptically at some or all stages.

2. Quality control

- 2.1 The sterility test applied to the finished product shall only be regarded as the last in a series of control measures by which sterility is assured. The test shall be validated for the product(s) concerned.

- 2.2 Samples taken for sterility testing shall be representative of the whole of the batch but shall, in particular, include samples taken from parts of the batch considered to be most at risk of contamination, for example:
- for products that have been filled aseptically, samples shall include containers filled at the beginning and end of the batch and after any significant interruption of work;
 - for products that have been heat sterilized in their final containers, consideration shall be given to taking samples from that part of the load that is potentially the coolest.
- 2.3 The sterility of the finished product is assured by validation of the sterilization cycle in the case of terminally sterilized products, and by “media simulation” or “media fill” runs for aseptically processed products. Batch-processing records and, in the case of aseptic processing, environmental quality records, shall be examined in conjunction with the results of the sterility tests. The sterility test procedure shall be validated for a given product. Pharmacopoeial methods shall be used for the validation and performance of the sterility test. In those cases where parametric release has been authorised in place of sterility testing special attention shall be paid to the validation and the monitoring of the entire manufacturing process.
- 2.4 For injectable products, the water for injection and the intermediate, if appropriate and finished products shall be monitored for endotoxins, using an established pharmacopoeial method that has been validated for each type of product. For large-volume parenterals, such monitoring of water or intermediates shall always be done, in addition to any tests required by an approved monograph for the finished product. When a sample fails a test, the cause of the failure shall be investigated and necessary action shall be taken.
- 2.5 The use of rapid microbiological methods to replace the traditional microbiological methods, and to obtain earlier results on the microbiological quality of, for example, water, the environment or bio burden, could be considered if appropriately validated and if a comparative assessment of the proposed rapid method is performed against the pharmacopoeial method.

3. Sanitation

- 3.1 The sanitation of clean areas is particularly important. They shall be cleaned frequently and thoroughly in accordance with an approved written programme. Where disinfectants are used, more than one type shall be employed. Monitoring shall be regularly undertaken to detect contamination or the presence of an organism against which the cleaning procedure is ineffective. Interactions between different cleaning materials shall be validated. Appropriate cleaning validation shall be carried out to ensure disinfectant residuals can be detected and are removed by the cleaning process.
- 3.2 Disinfectants and detergents shall be monitored for microbial contamination; dilutions shall be kept in previously cleaned containers and shall only be stored for defined periods unless sterilized. Disinfectants and detergents used in Grade A and B areas shall be sterile before use.
- 3.3 A disinfectant programme shall also include a sporicidal agent since many common disinfectants are ineffective against spores. The effectiveness of cleaning and disinfectant procedures shall be demonstrated.
- 3.4 Fumigation of clean areas may be useful for reducing microbial contamination in inaccessible places.

4. Manufacture of sterile preparations

- 4.1 Clean areas for the manufacture of sterile products are classified according to the required characteristics of

the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate level of environmental cleanliness in the operational state to minimize the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled.

4.2 Detailed information on methods for determining the microbiological and particulate cleanliness of air, surfaces, etc., is not given in this part. ISO 14644-1 shall be used for classification of cleanliness according to concentration of airborne particles (determination of number of sample locations, calculation of sample size and evaluation of classification from the data obtained). Table 1 shall also be used to define the levels to be used as the basis for monitoring clean areas for airborne particles.

4.3 For the manufacture of sterile pharmaceutical preparations, four grades of clean areas are distinguished as follows:

Grade A: The local zone for high-risk operations, e.g. filling and making aseptic connections. Normally such conditions are achieved by using a unidirectional airflow workstation. Unidirectional airflow systems shall provide a homogeneous air speed of 0.36–0.54 m/s (guidance value) at a defined test position 15–30 cm below the terminal filter or air distributor system. The velocity at working level shall not be less than 0.36 m/s. The uniformity and effectiveness of the unidirectional airflow shall be demonstrated by undertaking airflow visualization tests.

Grade B: In aseptic preparation and filling, this is the background environment for the Grade A zone.

Grades C and D: Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products or carrying out activities during which the product is not directly exposed (i.e. aseptic connection with aseptic connectors and operations in a closed system).

A unidirectional airflow and lower velocities may be used in closed isolators and glove boxes.

4.4 In order to reach the B, C and D air grades the number of air changes shall be appropriate for the size of the room and the equipment and personnel present in it.

4.5 High-efficiency particulate air (hereinafter to be referred as HEPA) filters shall be subjected to an installed filter leakage test in accordance with ISO 14644-3 at a recommended interval of every 6 months, but not exceeding 12 months. The purpose of performing regular leak tests is to ensure the filter media filter frame and filter seal are free from leaks. The aerosol selected for HEPA leak testing shall not support microbial growth and shall be composed of a sufficient number or mass of particles. HEPA filter patching is allowed at the filter manufacturer and in situ operation provided that the patch sizes and procedures follow the recommendations of ISO 1822-4.

4.6 Clean rooms and clean-air devices shall be classified in accordance with ISO 14644.

4.6.1 Classification shall be clearly differentiated from operational process environmental monitoring. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in Table below.

Table

Maximum permitted airborne particle concentrate

| Grade | Maximum permitted number of particles per m ³ greater than or equal to the tabulated size | | | |
|-------|--|--------|---------------------------|-------------|
| | At rest ^a | | In operation ^b | |
| | 0.5 µm | 5.0 µm | 0.5 µm | 5.0 µm |
| A | 3520 | 20 | 3520 | 20 |
| B | 3520 | 29 | 352000 | 2900 |
| C | 352000 | 2900 | 3520000 | 29000 |
| D | 3 520000 | 29000 | Not defined | Not defined |

^a The “at rest” state is the condition where the installation is complete with equipment installed and operating in a manner agreed upon by the customer and supplier, but with no personnel present.

^b The “in operation” state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode and the specified number of personnel is present. The areas and their associated environmental control systems shall be designed to achieve both the “at rest” and “in operation” states.

4.6.2 For classification purposes in Grade A zones, a minimum sample volume of 1 m³ shall be taken per sample location. Referring to Table 1, for Grade A the airborne particle classification is ISO 4.8 dictated by the limit for particles $\geq 5.0 \mu\text{m}$. For Grade B (at rest) the airborne particle classification is ISO 5 for both particle sizes considered. For Grade C (at rest and in operation) the airborne particle classification is ISO 7 and ISO 8, respectively. For Grade D (at rest) the airborne particle classification is ISO 8. For classification purposes ISO 14644-1 methodology defines both the minimum number of sample locations and the sample size based on the class limit of the largest particle size considered and the method of evaluation of the data collected. The sample volume shall be determined according to ISO 14644-1 clause B.4.2. However, for lower grades (Grade C in operation and Grade D at rest) the sample volume per location shall be at least 2 litres and the sample time per location shall be not less than 1 minute.

4.6.3 Portable particle counters with a short length of sample tubing shall be used for classification purposes to avoid the loss of particles $\geq 5.0 \mu\text{m}$. Isokinetic sample heads shall be used in unidirectional airflow systems.

4.6.4 “In operation” classification may be demonstrated during normal operations, simulated operations or during media fills as worst-case simulation is required for this. ISO 14644-2 provides information on testing to demonstrate continued compliance with the assigned cleanliness classification.

4.7 Clean rooms and clean-air devices shall be routinely monitored while in operation and the monitoring locations based on a formal risk analysis study and the results obtained during the classification of rooms and/or clean-air devices.

4.7.1 For Grade A zones, particle monitoring shall be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly, except where justified by contaminants in the process that would

damage the particle counter or present a hazard, for example, live organisms and radiological hazards. In such cases monitoring during routine equipment set-up operations shall be undertaken before exposure to the risk. Monitoring during simulated operations shall also be performed. The Grade A zone shall be monitored at a frequency and sample size such that all interventions, transient events and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded. It is accepted that it may not always be possible to demonstrate low levels of $\geq 5.0 \mu\text{m}$ particles at the point of fill when filling is in progress, due to the generation of particles or droplets from the product itself.

- 4.7.2 It is recommended that a similar system be used for Grade B zones, although the sample frequency may be decreased. The importance of the particle monitoring system shall be determined by the effectiveness of the segregation between the adjacent Grade A and B zones. The Grade B zone shall be monitored at a frequency and with a sample size such that changes in levels of contamination and any deterioration of the system would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded.
- 4.7.3 Airborne particle monitoring systems may consist of independent particle counters; a network of sequentially accessed sampling points connected by manifold to a single particle counter; or multiple small particle counters located near monitoring points and networked to a data acquisition system. Combinations of systems can also be used. The system selected shall be appropriate for the particle size considered.

Where remote sampling systems are used, the length of tubing and the radii of any bends in the tubing shall be considered in the context of particle losses in the tubing. The selection of the monitoring system shall take account of any risk presented by the materials used in the manufacturing operation, for example, those involving live organisms or radiopharmaceuticals.

- 4.7.4 The sizes of samples taken for monitoring purposes using automated systems will usually be a function of the sampling rate of the system used. It is not necessary for the sample volume to be the same as that used for formal classification of clean rooms and clean-air devices.
- 4.7.5 The airborne particle conditions given in Table 1 for the “at rest” state shall be achieved in the absence of the operating personnel after a short “clean-up” or “recovery” period of about 15–20 minutes (guidance value), after completion of the operations. The particulate conditions given in Table 1 for Grade A “in operation” shall be maintained in the zone immediately surrounding the product whenever the product or open container is exposed to the environment. The “clean-up” or “recovery” test shall demonstrate a change in particle concentration by a factor of 100 within the prescribed time (ISO 14644-3 clause B.12).
- 4.7.6 In order to demonstrate control of the cleanliness of the various clean areas during operation, they shall be monitored for airborne particles and microbial contamination. In addition to “at rest” and “in operation” classification, airborne particles shall be monitored periodically “in operation” at critical locations. The sampling plan need not be the same as that used for classification. Locations and sample sizes shall be determined based on an assessment of the process and contamination risk.
- 4.7.7 The monitoring of Grade C and D areas in operation shall be performed in accordance with the principles of quality risk management. The requirements and alert/action limits will depend on the

nature of the operations carried out, but the recommended “clean-up period” shall be attained.

4.7.8 Other characteristics such as temperature and relative humidity depend on the product and nature of the operations carried out. These parameters shall not interfere with the defined cleanliness standard.

4.7.9 Examples of operations to be carried out in the various grades are given in Table below.

Table

Examples of operations to be carried out in the various grades

| Grade | Examples of operations for terminally sterilized products |
|--------------|---|
| A | Filling of products, which are unusually at risk. |
| C | Placement of filling and sealing machines, preparation of solutions, when [usually at risk]. Filling of product when usually at risk. |
| D | Moulding, blowing (pre forming) operations of solutions and components for subsequent filling. |

| Grade | Examples of operations for aseptic preparations |
|--------------|---|
| A | Aseptic preparation and filling |
| B | Background room conditions for activities requiring Grade A |
| C | Preparation of solutions to be filtered |
| D | Handling of components after washing |

4.8 To control the microbiological cleanliness of Grades A–D in operation the clean areas shall be monitored. Where aseptic operations are performed, monitoring shall be frequent using methods such as settle plates, volumetric air and surface sampling (e.g. swabs and contact plates). Sampling methods used in operation shall not interfere with zone protection. Results from monitoring shall be considered when reviewing batch documentation for finished product release. Surfaces and personnel shall be monitored after critical operations. Additional microbiological monitoring is also required outside production operations, e.g. after validation of systems, cleaning and sanitization.

4.9 Levels of detection of microbial contamination shall be established for the purpose of setting alert and action limits and for monitoring the trends in environmental cleanliness in the facility. Limits expressed in colony-forming units (CFU) for the microbiological monitoring of clean areas in operation are given in Table below. The sampling methods and numerical values included in the table are not intended to represent specifications, but are for information only.

Table

Recommended limits for microbial contamination^a

| Grade | Air sample (CFU/m ³) | Settle plates (diameter 90 mm) (CFU/4 hours) ^b | Contact plates (diameter 55 mm) (CFU/plate) | Glove print (5 fingers) (CFU/glove) |
|-------|----------------------------------|---|---|-------------------------------------|
| A | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 |
| B | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 | — |
| D | 200 | 100 | 50 | — |

CFU: colony-forming units

^a These are average values

^b Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours

- 4.10 Appropriate alert and action limits shall be set for the results of particulate and microbiological monitoring. If the action limits are exceeded or a trend is identified in the alert limits, investigation shall be initiated and the appropriate corrective actions shall be taken, as prescribed in the operating procedures.
- 4.11 The area grades specified in this part shall be selected by the manufacturer on the basis of the nature of the process operations being performed and validation runs (e.g. aseptic media fills or others types of process simulations) are used to establish processing hold times and a maximum fill duration. The determination of an appropriate process area environment and a time limit shall be based on the microbial contamination (bio burden) found.

4.11.1 Terminally sterilized products

- 4.11.1.1 Components and most products shall be prepared in at least a Grade D environment to ensure low microbial bio burden and particulate counts prior to filtration and sterilization. Where the product is at unusual risk of microbial contamination (e.g. because it actively supports microbial growth, must be held for a long period before sterilization, or is necessarily processed mainly in open vessels), the preparation shall generally be done in a Grade C environment.
- 4.11.1.2 The filling of products for terminal sterilization shall generally be done in at least a Grade C environment.
- 4.11.1.3 Where the product is at unusual risk of contamination from the environment (e.g. because the filling operation is slow, the containers are wide-necked or are necessarily exposed for more than a few seconds before sealing), the filling shall be done in a Grade A zone with at least a Grade C background.
- 4.11.1.4 The preparation and filling of ointments, creams, suspensions and emulsions shall generally be done in a Grade C environment before terminal sterilization.

4.11.2 Aseptic preparation

- 4.11.2.1 Components after washing shall be handled in at least a Grade D environment. The handling of sterile starting materials and components, unless subjected to sterilization or filtration through a microorganism-retaining filter later in the process, shall be undertaken in a Grade A environment with a Grade B background.
- 4.11.2.2 The preparation of solutions which are to be sterile-filtered during the process shall be undertaken in a Grade C environment (unless a closed system is used, in which case a Class D environment may be justifiable). If not sterile-filtered (therefore an aseptic manipulation) the preparation of materials and products shall be undertaken in a Grade A environment with a Grade B background.
- 4.11.2.3 The handling and filling of aseptically prepared products, as well as the handling of exposed sterile equipment, shall be undertaken in a Grade A environment with a Grade B background.
- 4.11.2.4 The transfer of partially closed containers, as used in freeze-drying, before stoppering is completed, shall be undertaken either in a Grade A environment with a Grade B background or in sealed transfer trays in a Grade B environment.
- 4.11.2.5 The preparation and filling of sterile ointments, creams, suspensions and emulsions shall be undertaken in a Grade A environment with a Grade B background when the product is exposed and is not subsequently filtered.

5. Processing

- 5.1 Precautions to minimize contamination shall be taken during all processing stages, including the stages before sterilization.
- 5.2 In general, preparations containing live microorganisms shall not be made, nor shall containers be filled in areas used for the processing of other pharmaceutical products. However, if the manufacturer can demonstrate and validate effective containment and decontamination of the live microorganisms, the use of multiproduct facilities may be justifiable. Vaccines consisting of dead organisms or of bacterial extracts may be dispensed into containers in the same premises as other sterile pharmaceutical products, provided that the inactivation procedure has been properly validated.

When multiproduct facilities are used to manufacture sterile preparations containing live microorganisms and other sterile pharmaceutical products, the manufacturer shall demonstrate and validate the effective decontamination of the live microorganisms, in addition to precautions taken to minimize contamination.
- 5.3 Validation of aseptic processing shall include a process simulation test using a nutrient medium (media fill). Selection of the nutrient medium shall be made based on dosage form of the product and selectivity, clarity, concentration and suitability for sterilization of the nutrient medium.
- 5.4 The process simulation test shall imitate as closely as possible the routine aseptic manufacturing steps except where the activity may lead to any potential microbial contamination.

- 5.5 Process simulation tests shall be performed as part of validation by running three consecutive satisfactory simulation tests. These tests shall be repeated at defined intervals and after any significant modification to the heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) system, equipment or process. Process simulation tests shall incorporate activities and interventions known to occur during normal production as well as the worst-case situation. The process simulation tests shall be representative of each shift and shift changeover to address any time-related and operational features.
- 5.6 The number of containers used for media fills shall be sufficient to enable a valid evaluation. For small batches the number of containers for media fills shall at least equal the size of the product batch. The target shall be zero growth and the following shall apply:
- when filling fewer than 5000 units, no contaminated units shall be detected.
 - when filling 5000–10000 units:
 - one contaminated unit shall result in an investigation, including consideration of a repeat media fill;
 - two contaminated units are considered cause for revalidation following investigation;
 - when filling more than 10000 units:
 - one contaminated unit shall result in an investigation;
 - two contaminated units are considered cause for revalidation following investigation.
- 5.7 For any run size, intermittent incidents of microbial contamination may be indicative of low-level contamination that shall be investigated. Investigation of gross failures shall include the potential impact on the sterility assurance of batches manufactured since the last successful media fill.
- 5.8 Care shall be taken to ensure that any validation does not compromise the processes.
- 5.9 Water sources, water-treatment equipment and treated water shall be monitored regularly for chemicals, biological contamination and contamination with endotoxins to ensure that the water complies with the specifications appropriate to its use. Records shall be maintained of the results of the monitoring and of any action taken.
- 5.10 Activities in clean areas, especially when aseptic operations are in progress, shall be kept to a minimum and the movement of personnel shall be controlled and methodical, so as to avoid excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous activity. As far as possible, personnel shall be excluded from Grade A zones. The ambient temperature and humidity shall not be uncomfortably high because of the nature of the garments worn and to reduce the risk of contamination liberated from the personnel.
- 5.11 The presence of containers and materials liable to generate fibres shall be minimized in clean areas and avoided completely when aseptic work is in progress.
- 5.12 Components, bulk-product containers and equipment shall be handled after the final cleaning process in such a way as to ensure that they are not re-contaminated. The stage of processing of components as well as the bulk-product containers and equipment shall be properly identified.
- 5.13 The interval between the washing and drying and the sterilization of components, bulk-product containers and equipment, as well as between sterilization and use, shall be as short as possible and subject to a time-limit appropriate to the validated storage conditions.
- 5.14 The time between the start of the preparation of a solution and its sterilization or filtration through a bacteria-

retaining filter shall be as short as possible. A maximum permissible time shall be set for each product that takes into account its composition and the prescribed method of storage.

- 5.15 Any gas that is used to purge a solution or blanket a product shall be passed through a sterilizing filter.
- 5.16 The bio burden shall be monitored before sterilization. There shall be working limits on contamination immediately before sterilization, which are related to the efficiency of the method to be used. Bio burden assay shall be performed on each batch for both aseptically filled products and terminally sterilized products. Where overkill sterilization parameters are set for terminally sterilized products, bio burden might be monitored only at suitable scheduled intervals. For parametric release systems, bio burden assay shall be performed on each batch and considered as an in-process test. Where appropriate, the level of endotoxins shall be monitored. All solutions, in particular large-volume infusion fluids, shall be passed through a microorganism-retaining filter, if possible sited immediately before filling.
- 5.17 Components, bulk-product containers, equipment, and any other articles required in a clean area where aseptic work is in progress, shall be sterilized and wherever possible passed into the area through double-ended sterilizers sealed into the wall. Other procedures that prevent the introduction of contamination may be acceptable in some circumstances.
- 5.18 The efficacy of any new processing procedure shall be validated and the validation shall be repeated at regular intervals thereafter or when any significant change is made in the process or equipment.

6. Sterilization

- 6.1 Whenever possible products intended to be sterile shall be terminally sterilized by heat in their final container. Where it is not possible to carry out terminal sterilization by heating due to the instability of a formulation or incompatibility of a pack type (necessary to the administration of the product, e.g. plastic eye-dropper bottles), a decision shall be taken to use an alternative method of terminal sterilization following filtration and/or aseptic processing.
- 6.2 Sterilization can be achieved by the use of moist or dry heat, by irradiation with ionizing radiation (noting that ultraviolet irradiation is not normally an acceptable method of sterilization), by ethylene oxide (or other suitable gaseous sterilizing agents), or by filtration with subsequent aseptic filling of sterile final containers. Each method has its advantages and disadvantages. Where possible and practicable, heat sterilization is the method of choice. In any case the sterilization process must be in accordance with the marketing and manufacturing authorizations.
- 6.3 The microbial contamination of starting materials shall be minimal and their bio burden shall be monitored before sterilization. Specifications shall include requirements for microbiological quality when the need for this has been indicated by monitoring.
- 6.4 All sterilization processes shall be validated. Particular attention shall be paid when the adopted sterilization method is used for a preparation that is not a simple aqueous or oily solution, for example, colloidal suspensions.
- 6.5 Before any sterilization process is adopted, its suitability for the product and its efficacy in achieving the desired sterilizing conditions in all parts of each type of load to be processed shall be demonstrated by physical measurements and by biological indicators, where appropriate. The validity of the process shall be verified at

scheduled intervals, at least annually, and whenever significant modifications have been made to the equipment. Records shall be kept of the results.

- 6.6 For effective sterilization the whole of the material shall be subjected to the required treatment and the process shall be designed to ensure that this is achieved.
- 6.7 Biological indicators shall be considered only as an additional method of monitoring the sterilization process. They shall be stored and used according to the manufacturer's instructions, and their quality checked by positive controls. If they are used, strict precautions shall be taken to avoid any transfer of microbial contamination from them.
- 6.8 There shall be a clear means of differentiating products that have not been sterilized from those which have. Each basket, tray, or other carrier of products or components shall be clearly labelled with the name of the material, its batch number and an indication of whether or not it has been sterilized. Indicators such as autoclave tape may be used where appropriate to indicate whether or not a batch (or sub-batch) has passed through a sterilization process, but they do not give a reliable indication that the batch is in fact sterile.
- 6.9 Validated loading patterns shall be established for all sterilization processes.
- 6.10 Sterilization records shall be available for each sterilization run. They shall be approved as part of the batch-release procedure.

6.11.1 Terminal sterilization

- 6.11.1.1 Each heat-sterilization cycle shall be recorded by means of appropriate equipment of suitable accuracy and precision, e.g. on a time/ temperature chart with a suitably large scale. The temperature shall be recorded by a probe situated at the coolest part of the load or loaded chamber, this point having been determined during the validation; the temperature shall preferably be checked against a second independent temperature probe located at the same position. Sterilization records shall be available for each sterilization run and shall be approved as part of the batch release procedure. Chemical or biological indicators may also be used but shall not take the place of physical controls.
- 6.11.1.2 Sufficient time shall be allowed for the whole of the load to reach the required temperature before measurement of the sterilizing time is started. This time shall be determined for each type of load to be processed.
- 6.11.1.3 After the high-temperature phase of a heat sterilization cycle, precautions shall be taken against contamination of a sterilized load during cooling. Any cooling fluid or gas in contact with the product shall be sterilized.
- 6.11.1.4 Both temperature and pressure shall be used to monitor the process. Control instrumentation shall normally be independent of monitoring instrumentation and recording charts. Where automated control and monitoring systems are used for these applications they shall be validated to ensure that critical process requirements are met. System and cycle faults shall be registered by the system and observed by the operator. The reading of the independent temperature indicator shall be routinely checked against the reading on the chart recorder during the sterilization period. For sterilizers fitted with

a drain at the bottom of the chamber, it may also be necessary to record the temperature at this position throughout the sterilization period. There shall be regular leak tests on the chamber when a vacuum phase is part of the cycle.

- 6.11.1.5 The items to be sterilized, other than products in sealed containers, shall be wrapped in a material that allows the removal of air and the penetration of steam but prevents recontamination after sterilization. Specially designed autoclavable stainless steel containers, that allow steam to enter and air to leave, can also be used. All parts of the load shall be in contact with water or saturated steam at the required temperature for the required time.
- 6.11.1.6 Care shall be taken to ensure that the steam used for sterilization is of suitable quality (chemical, microbiological and endotoxin analysis of condensate and physical examination of steam (such as dryness, superheat, and non-condensable gases) and does not contain additives at a level that could cause contamination of the product or equipment. Steam used for sterilization shall be tested regularly.
- 6.11.1.7 Sterilization by dry heat may be suitable for non-aqueous liquids or dry-powder products. The process used shall include air circulation within the chamber and the maintenance of a positive pressure to prevent the entry of non-sterile air. If air is supplied it shall be passed through a microorganism-retaining filter (e.g. a HEPA filter). Where sterilization by dry heat is also intended to remove pyrogens, challenge tests using endotoxins are required as part of the validation.
- 6.11.1.8 Sterilization by radiation is used mainly for heat-sensitive materials and products. Many pharmaceutical products and some packaging materials are radiation-sensitive, so this method is permissible only when the absence of deleterious effects on the product has been confirmed experimentally. Ultraviolet irradiation is not an acceptable method for terminal sterilization.
- 6.11.1.9 If sterilization by radiation is done by an outside contractor, the manufacturer is responsible for ensuring that the requirements of section 6.8 are met and that the sterilization process is validated.
- 6.11.1.10 During the sterilization procedure the radiation dose shall be measured. The dosimeters used for this purpose shall be independent of the dose rate and shall provide a quantitative measurement of the dose received by the product itself. Dosimeters shall be inserted in the load in sufficient number and close enough together to ensure that there is always a dosimeter in the chamber. Where plastic dosimeters are used they shall be used within the time-limit of their calibration. Dosimeter absorbance shall be read shortly after exposure to radiation. Radiation-sensitive colour discs may be used to differentiate between packages that have been subjected to irradiation and those that have not; they are not indicators of successful sterilization. The information obtained shall constitute part of the batch record.
- 6.11.1.11 Validation procedures shall ensure that consideration is given to the effects of variations

in the density of the packages.

- 6.11.1.12 Material-handling procedures shall prevent any mix-up of irradiated and non-irradiated materials. Each package shall carry a radiation-sensitive indicator to show whether or not it has been subjected to radiation treatment.
- 6.11.1.13 The total radiation dose shall be administered within a predetermined period.
- 6.11.1.14 Sterilization by gases and fumigants shall only be used for finished products where there is no suitable alternative.
- 6.11.1.15 Various gases and fumigants may be used for sterilization (e.g. ethylene oxide and hydrogen peroxide vapour). Ethylene oxide shall be used only when no other method is practicable. During process validation it shall be shown that the gas has no damaging effect on the product and that the conditions and time allowed for degassing are such as to reduce any residual gas and reaction products to defined acceptable limits for the type of product or material concerned. These limits shall be incorporated in the specifications.
- 6.11.1.16 Direct contact between gas and microorganisms is essential; precautions shall, therefore, be taken to avoid the presence of organisms likely to be enclosed in materials such as crystals or dried protein. The nature and quantity of packaging materials can significantly affect the process.
- 6.11.1.17 Before exposure to the gas, materials shall be brought into equilibrium with the humidity and temperature required by the process. This requirement shall be balanced against the need to minimize the waiting time before sterilization.
- 6.11.1.18 Each sterilization cycle shall be monitored with suitable biological indicators, using the appropriate number of test pieces distributed throughout the load. The information thus obtained shall form part of the batch record.
- 6.11.1.19 Biological indicators shall be stored and used according to the manufacturer's instructions and their performance checked by positive controls.
- 6.11.1.20 For each sterilization cycle, records shall be made of the time taken to complete the cycle, of the pressure, temperature and humidity within the chamber during the process and of the gas concentration. The pressure and temperature shall be recorded on a chart throughout the cycle. The records shall form part of the batch record.
- 6.11.1.21 After sterilization, the load shall be stored in a controlled manner in ventilated conditions to allow concentrations of residual gas and reaction products to fall to their prescribed levels. This process shall be validated.

6.11.2 Aseptic processing and sterilization by filtration

- 6.11.2.1 The objective of aseptic processing is to maintain the sterility of a product that is assembled from components, each of which has been sterilized by one of the above methods.
- 6.11.2.2 The operating conditions shall be such as to prevent microbial contamination.

- 6.11.2.3 In order to maintain the sterility of the components and the product during aseptic processing, careful attention needs to be given to:
- the environment;
 - personnel;
 - critical surfaces;
 - container/closure sterilization and transfer procedures;
 - the maximum holding period of the product before filling into the final container;
 - and
 - the sterilizing filter.
- 6.11.2.4 Certain solutions and liquids that cannot be sterilized in the final container can be filtered through a sterile filter of nominal pore size 0.22 μ (or less), or with at least equivalent microorganism-retaining properties, into a previously sterilized container. Such filters can remove bacteria and moulds, but not all viruses or mycoplasmas. Consideration shall be given to complementing the filtration process with some degree of heat treatment. Filtration alone is not considered sufficient when sterilization in the final container is possible. Of the methods currently available, steam sterilization is preferred.
- 6.11.2.5 Owing to the potential additional risks of the filtration method as compared with other sterilization processes, a double-filter layer or second filtration through a further sterilized microorganism-retaining filter immediately prior to filling may be advisable. The final sterile filtration shall be carried out as close as possible to the filling point.
- 6.11.2.6 The fibre-shedding characteristics of filters shall be minimal (virtually zero). Asbestos-containing filters shall not be used under any circumstances.
- 6.11.2.7 The integrity of the sterilized filter shall be verified before use and shall be confirmed immediately after use by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow or pressure hold test. The time taken to filter a known volume of bulk solution and the pressure difference to be used across the filter shall be determined during validation and any significant differences from these during routine manufacturing shall be noted and investigated. Results of these checks shall be included in the batch record. The integrity of critical gas and air vent filters shall be confirmed after use. The integrity of other filters shall be confirmed at appropriate intervals. Consideration shall be given to increased monitoring of filter integrity in processes that involve harsh conditions, e.g. the circulation of high-temperature air.
- 6.11.2.8 The same filter shall not be used for more than one working day unless such use has been validated.
- 6.11.2.9 The filter shall not affect the product either by removing ingredients from it or by releasing substances into it.

6.11.3 Isolator technology

- 6.11.3.1 The use of isolator technology to minimize human interventions in processing areas may result in a significant decrease in the risk of microbial contamination of aseptically manufactured products from the environment. There are many possible designs of isolators and transfer devices. The isolator and the background environment shall be designed so that the required air quality for each zone can be realized. Isolators are constructed of various materials more or less prone to puncture and leakage. Transfer devices may vary from single-door to double-door designs to fully-sealed systems incorporating sterilization mechanisms.
- 6.11.3.2 The transfer of materials into and out of the unit is one of the greatest potential sources of contamination. In general the area inside the isolator is the local zone for high-risk manipulations, although it is recognized that unidirectional airflow may not exist in the working zone of all isolators and transfer devices.
- 6.11.3.3 The air classification required for the background environment depends on the design of the isolator and its application. It shall be controlled, and for aseptic processing it shall be at least Grade D.
- 6.11.3.4 Isolators shall be introduced only after appropriate validation. Validation shall take into account all critical factors of isolator technology, for example, the quality of the air inside and outside (background) the isolator, sanitization of the isolator, the transfer process and isolator integrity.
- 6.11.3.5 Monitoring shall be done routinely and shall include frequent leak testing of the isolator and the glove/sleeve system.

6.11.4 Blow/fill/seal technology

- 6.11.4.1 Blow/fill/seal units are purpose-built machines in which, in one continuous operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by the one automatic machine. Blow/fill/seal equipment used for aseptic production which is fitted with an effective Grade A air shower may be installed in at least a Grade C environment, provided that Grade A or B clothing is used. The environment shall comply with the viable and non-viable limits at rest and the viable limit only when in operation. Blow/fill/seal equipment used for the production of products which are terminally sterilized shall be installed in at least a Grade D environment.
- 6.11.4.2 Because of this special technology, particular attention shall be paid to at least the following:
- equipment design and qualification;
 - validation and reproducibility of cleaning-in-place and sterilization-in-place;
 - background clean room environment in which the equipment is located;
 - operator training and clothing; and

—Interventions in the critical zone of the equipment including any aseptic assembly prior to the commencement of filling.

7. Personnel

- 7.1 Only the minimum number of personnel required shall be present in clean areas; this is particularly important during aseptic processes. As far as possible, inspections and controls shall be conducted from outside such areas.
- 7.2 All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in such areas shall receive initial and regular training in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products, including hygiene and the basic elements of microbiology. When outside staff who have not received such training (e.g. building or maintenance contractors) need to be brought in, particular care shall be taken over their instruction and supervision.
- 7.3 Staff who have been engaged in the processing of animal-tissue materials or of cultures of microorganisms other than those used in the current manufacturing process shall not enter sterile-product areas unless rigorous and clearly defined decontamination procedures have been followed.
- 7.4 High standards of personal hygiene and cleanliness are essential and personnel involved in the manufacture of sterile preparations shall be instructed to report any conditions that may cause the shedding of abnormal numbers or types of contaminants; periodic health checks for such conditions are desirable. The action to be taken in respect of personnel who might be introducing undue microbial hazards shall be decided by a designated competent person.
- 7.5 Changing and washing shall follow a written procedure designed to minimize the contamination of clean-area clothing or the carry-through of contaminants to clean areas. The clothing and its quality shall be appropriate for the process and the grade of the working area. It shall be worn in such a way as to protect the product from contamination.
- 7.6 Outdoor clothing shall not be brought into changing rooms leading to Grade B and C rooms. For every worker in a Grade A/B area, clean sterile (sterilized or adequately sanitized) protective garments shall be provided at each work session. Gloves shall be regularly disinfected during operations. Masks and gloves shall be changed at least every working session. Operators working in Grade A and B areas shall wear sanitized goggles.
- 7.7 Wrist-watches, cosmetics and jewellery shall not be worn in clean areas.
- 7.8 The clothing required for each grade is as follows:
 - Grade D. The hair and, where relevant, beard and moustache shall be covered. Protective clothing and appropriate shoes or overshoes shall be worn. Appropriate measures shall be taken to avoid any contamination from outside the clean area.
 - Grade C. The hair and, where relevant, beard and moustache shall be covered. A one-piece jumpsuit, gathered at the wrists and with a high neck, and appropriate shoes or overshoes shall be worn. The clothing shall shed virtually no fibres or particulate matter.
 - Grades A and B. Entry of personnel into Grade A areas shall be minimized. Headgear shall totally enclose the hair and, where relevant, beard and moustache. A one-piece jumpsuit, gathered at the wrists

and with a high neck, shall be worn. The headgear shall be tucked into the neck of the suit. A facemask shall be worn to prevent the shedding of droplets. Sterilized, non-powdered gloves of appropriate material and sterilized or disinfected footwear shall be worn. Trouser bottoms shall be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing shall shed virtually no fibres or particulate matter and shall retain particles shed by the body.

7.9 Clothing used in clean areas shall be laundered or cleaned in such a way that it does not gather additional particulate contaminants that can later be shed. Separate laundry facilities for such clothing are desirable. If fibres are damaged by inappropriate cleaning or sterilization, there may be an increased risk of shedding particles. Washing and sterilization operations shall follow standard operating procedures.

8. Premises

8.1 All premises shall as far as possible be designed to avoid the unnecessary entry of supervisory or control personnel. Grade A and B areas shall be designed so that all operations can be observed from outside.

8.2 In clean areas all exposed surfaces shall be smooth, impervious and unbroken to minimize the shedding or accumulation of particles or microorganisms and to permit the repeated application of cleaning agents and disinfectants, where used.

8.3 To reduce the accumulation of dust and to facilitate cleaning, there shall be no uncleanable recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors shall be carefully designed to avoid uncleanable recesses; sliding doors may be undesirable for this reason. Swing doors shall open to the high pressure side and be provided with self-closers. Exceptions are permitted based on egress and site environmental, health and safety containment requirements.

8.4 False ceilings shall be sealed to prevent contamination from the void space above them.

8.5 Pipes and ducts and other utilities shall be installed so that they do not create recesses, unsealed openings and surfaces that are difficult to clean. Sanitary pipes and fittings shall be used and threaded pipe connections shall be avoided.

8.6 Sinks and drains shall be avoided wherever possible and shall be excluded from Grade A and B areas where aseptic operations are carried out. Where installed they shall be designed, located and maintained so as to minimize the risks of microbial contamination; they shall be fitted with effective, easily cleanable traps and with air breaks to prevent backflow. Any floor channels shall be open and easily cleanable and be connected to drains outside the area in a manner that prevents the ingress of microbial contaminants.

8.7 Changing rooms shall be designed as airlocks and used to provide physical separation of the different stages of changing and so minimize microbial and particulate contamination of protective clothing. They shall be flushed effectively with filtered air. The final stage of the changing room shall, in the at rest state, be the same grade as the area into which it leads. The use of separate changing rooms for entering and leaving clean areas is sometimes desirable. In general hand washing facilities shall be provided only in the first stage of the changing rooms.

There shall not be a change of more than one grade between airlocks or passages and changing rooms, i.e. a Grade D passage can lead to a Grade C airlock, which leads to a Grade B changing room, which leads to a Grade B clean room. Changing rooms shall be of a sufficient size to allow for ease of changing. Changing

rooms shall be equipped with mirrors so that personnel can confirm the correct fit of garments before leaving the changing room.

- 8.8 Airlock doors shall not be opened simultaneously. An interlocking system and a visual and/or audible warning system shall be operated to prevent the opening of more than one door at a time.
- 8.9 A filtered air supply shall be used to maintain a positive pressure and the airflow relative to surrounding areas of a lower grade under all operational conditions; it shall flush the area effectively. Adjacent rooms of different grades shall have a pressure differential of approximately 10–15 Pascal (guidance value). Particular attention shall be paid to the protection of the zone of greatest risk, i.e. the immediate environment to which the product and the cleaned components in contact with it are exposed. The recommendations regarding air supplies and pressure differentials may need to be modified where it becomes necessary to contain certain materials, e.g. pathogenic, highly toxic, radioactive or live viral or bacterial materials or products. The decontamination of the facilities and the treatment of air leaving a clean area may be necessary for some operations.
- 8.10 It shall be demonstrated that airflow patterns do not present a contamination risk; for example, care shall be taken to ensure that particles from a particle generating person, operation or machine are not conveyed to a zone of higher product risk.
- 8.11 A warning system shall be operated to indicate failure in the air supply. Indicators of pressure differentials shall be fitted between areas where this difference is important, and the pressure differentials shall be regularly recorded and failure alarmed.
- 8.12 Consideration shall be given to restricting unnecessary access to critical filling areas, e.g. Grade A filling zones, by means of a physical barrier.

9. Equipment

- 9.1 A conveyor belt shall not pass through a partition between a Grade A or B clean area and a processing area of lower air cleanliness, unless the belt itself is continuously sterilized (e.g. in a sterilizing tunnel).
- 9.2 Whenever possible, equipment used for processing sterile products shall be chosen so that it can be effectively sterilized by steam or dry heat or other methods.
- 9.3 As far as possible, equipment fittings and services shall be designed and installed so that operations, maintenance and repairs can be carried out outside the clean area. Equipment that has to be taken apart for maintenance shall be re-sterilized after complete reassembly, wherever possible.
- 9.4 When equipment maintenance is carried out within a clean area, clean instruments and tools shall be used and the area shall be cleaned and disinfected again, where appropriate, before processing recommences, if the required standards of cleanliness and/or asepsis have not been maintained during the maintenance work.
- 9.5 All equipment such as sterilizers, air-handling and filtration systems, air vent and gas filters, water treatment, generation, storage and distribution systems shall be subject to validation and planned maintenance; their return to use shall be approved.
- 9.6 Water-treatment plants and distribution systems shall be designed, constructed and maintained so as to ensure a reliable source of water of an appropriate quality. They shall not be operated beyond their designed

capacity. Consideration shall be given to including a testing programme in the maintenance of a water system. Water for injection shall be produced, stored and distributed in a manner which prevents the growth of microorganisms, e.g. by constant circulation at a temperature above 70 °C or not more than 4 °C (8).

10. Finishing of sterile products

- 10.1 Containers shall be closed by appropriately validated methods. Containers closed by fusion, e.g. glass or plastic ampoules, shall be subject to 100% integrity testing. Samples of other containers shall be checked for integrity according to appropriate procedures.
- 10.2 The container closure system for aseptically filled vials is not fully integral until the aluminium cap has been crimped into place on the stoppered vial. Crimping of the cap shall, therefore, be performed as soon as possible after stopper insertion.
- 10.3 As the equipment used to crimp vial caps can generate large quantities of non-viable particulates, the equipment shall be located at a separate station equipped with adequate air extraction.
- 10.4 Vial capping can be undertaken as an aseptic process using sterilized caps or as a clean process outside the aseptic core. Where this latter approach is adopted, vials shall be protected by Grade A conditions up to the point of leaving the aseptic processing area, and thereafter stoppered vials shall be protected with a Grade A air supply until the cap has been crimped.
- 10.5 Vials with missing or displaced stoppers shall be rejected prior to capping. Where human intervention is required at the capping station, appropriate technology shall be used to prevent direct contact with the vials and to minimize microbial contamination.
- 10.6 Restricted access barriers and isolators may be beneficial in assuring the required conditions and minimizing direct human interventions into the capping operation.
- 10.7 Containers sealed under vacuum shall be tested for maintenance of that vacuum after an appropriate, predetermined period.
- 10.8 Filled containers of parenteral products shall be inspected individually for extraneous contamination or other defects. When inspection is carried out visually this shall be done under suitable and controlled conditions of illumination and background. Operators doing the inspection shall pass regular eyesight checks, using personal corrective lenses (e.g. spectacles or contact lenses) as required, and be allowed frequent breaks from inspection. Where other methods of inspection are used, the process shall be validated and the performance of the equipment checked at intervals. Results shall be recorded.

PART III

Specific Requirements for Manufacturing of Pharmaceutical Products Containing Hazardous Substances Such as Sex Hormones, Steroids (Anabolic, Androgenic) or Cytotoxic Substances

Note: Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles as given in Part I of this Schedule shall be complied with, mutatis mutandis, for the manufacture of hazardous substances such as certain sex hormones, steroids (anabolic, androgenic) or cytotoxic substances. In addition to these requirements, the following specific requirements shall also be followed, namely: -

1. Introduction

The areas to which this part applies include all zones where the handling of products could lead to cross-contamination, exposure of personnel, or discharge to the environment. Where ever possible products shall be manufactured in closed systems.

1.1 Facilities shall be designed and operated in accordance with the main good manufacturing practises principles, as follows:

- to ensure quality of product;
- to protect the operators from possible harmful effects of products containing hazardous substances; and
- to protect the environment from contamination and thereby protect the public from possible harmful effects of products containing hazardous substances.

1.2 The production of certain products containing hazardous substances shall generally be conducted in separate, dedicated, self-contained facilities.

These self-contained facilities may be in the same building as another facility but shall be separated by a physical barrier and have, e.g. separate entrances, staff facilities and air-handling systems. The extent of the separation from adjacent facilities and sharing of common services shall be determined by risk assessment.

1.3 In general these manufacturing facilities shall be regarded as containment facilities.

1.4 The effective operation of a facility may require the combination of some or all of the following aspects:

- appropriate facility design and layout, with the emphasis on safely containing the materials being handled. Manufacturing processes using closed systems or barrier technology enhance operator and product protection;
- manufacturing process controls including adherence to standard operating procedures (SOPs);
- appropriately designed Environmental Controls Systems (ECS) or Heating, Ventilation & Air Conditioning (HVAC);
- extraction systems;
- Personal Protective Equipment (PPE);
- appropriate de-gowning and decontamination procedures;
- industrial hygiene (monitoring staff exposure levels);
- medical surveillance (monitoring staff exposure levels); and
- administrative controls.

2. Risk assessment

2.1 Not all products containing hazardous substances are equally potent and risk assessments shall be carried out to determine the potential hazards to operators and to the environment. The risk assessment shall also determine which phases of the product production and control cycles, from manufacture of the API to distribution of the finished product, would fall under the requirements of these guidelines. Risk assessments applicable to the environment shall include airborne contamination as well as liquid effluent contamination.

2.2 Assuming that the risk assessment determines that the products or materials being handled pose a risk to the operators and/or the public and/or the environment, the guidelines to be followed for the design and operation

of the facility shall be as detailed in this document.

2.3 The toxicological data available, such as permissible occupational exposure levels (OEL) for the product, shall be taken into account when conducting the risk assessment.

2.4 The risk assessment shall take into account occupational health and safety requirements for OELs in the work environment.

3. Product protection

3.1 The requirement for producing quality products, with respect to protection from contamination and cross-contamination, clean room class of air, temperature and humidity shall be as for other pharmaceutical products.

4. Personal protection equipment and breathing air systems

4.1 The fundamental design principle for a facility and its production equipment is to provide product containment and operator protection. Shall the facility and equipment design not provide adequate product containment, operator protection shall be provided. If facility and equipment design are adequate, a spillage or non-routine incident could cause a hazardous situation, in which case PPE shall be available. Unless otherwise specified in the material safety data sheet, operators shall be protected from exposure with an appropriate method, such as by wearing:

- flash-spun, high-density polyethylene fibre material suits or impervious washable protective suits. Integral hoods may be required depending on the respirator type used;
- flash-spun, high-density polyethylene fibre material shoes, lower leg covers or cleanable boots;
- suitable single-use, disposable gloves. Double gloves shall be worn where direct active contact with the product cannot be avoided. Gloves shall be taped or sealed on to the protective suit sleeves; and
- respirator eye and face protection with associated breathing air systems.

4.2 Where breathing air systems are used, these shall be provided to supply safe breathing air to the operators to prevent them from inhaling air from within the facility. Personnel shall be appropriately trained and assessed in the use of these systems before they can enter the area. The breathing air systems shall comprise a protective face mask, which shall form an integral part of a protective suit. The breathing air systems could be any of the systems described below:

- a central air supply system which connects to the operator's facemask by means of flexible hoses and quick coupling sockets, also called an Airline Respirator (AR). The air connection shall incorporate a one-way air system to prevent contaminated air entering the face mask during connection or disconnection. The air supply shall be treated to ensure a temperature and level of humidity that are comfortable for the operator. The air source could be a high pressure fan or an air compressor. If an air compressor is used, it shall be of the oil-free type or have suitable oil removal filters fitted;
- a Self-Contained Breathing Apparatus (SCBA) or powered air purifying respirator (PAPR) that is securely attached to the operator's belt and connects to the operator's face mask. This system draws air from the room in which the operator is working and the air supply is delivered to the face mask by means of a battery-driven fan. The AR provides superior protection to the PAPR apparatus;

- for zones with lower contamination levels, a half-mask High Efficiency Particulate Air filter (HEPA) cartridge respirator of N95-type paper filter mask may be acceptable.

4.3 The selection of the respirator type is based on the relationship between the accepted OEL and the respirator-certified Protection Factor (PF).

4.4 The air supplies shall be filtered through a final filter, which shall be a HEPA filter rated as an H13 filter according to EN 1822 (European Norm). The supply of breathing air in to the face mask and/or protective suit shall result in the interior of the mask and suit being at a positive pressure relative to the facility environment.

4.5 Central breathing air supply systems shall have a 100% back-up system in the event of the main system failing. This could be in the form of a gas bottle system with atleast 5 minutes supply. Change over from the normal supply to the back-up supply shall be automatic. The system shall have a monitoring system and send alarm signals to a permanently manned location in the following situations:

- failure of main air supply;
- temperature out of specification (OOS);
- humidity OOS;
- carbon dioxide (CO₂) OOS;
- carbon monoxide (CO) OOS; and
- sulfur dioxide (SO₂) OOS.

4.6 Breathing air shall be filtered by means of pre-filters, coalescing filters and final filters to have the minimum air quality specifications of ISO 8573-1 3-9-1 and EN 12021:1999.

4.7 Where air is delivered through a central system the piping shall not cause any contamination to be liberated into the air stream. Stainless steel piping is preferred. The final filters shall be as close as possible to the operator connection points. The operator hose connection to the air supply shall be a dedicated connection specific to the breathing air system (to avoid inadvertent connection to a different gas system).

5. Environmental protection

5.1 Due to the hazardous nature of the products being handled in the facility, neither the product nor its residues shall be allowed to escape into the atmosphere or to be discharged directly to normal drainage systems.

5.2 The external atmosphere and the public in the vicinity of the facility shall be protected from possible harm from hazardous substances.

5.3 If liquid effluent poses a safety or contamination risk, the effluent shall be treated before being discharged to a municipal drain.

5.4 Exhaust air filtration to ensure environmental protection is discussed in section 11.

6. Facility layout

6.1 The premises shall be designed and constructed to prevent the ingress or egress of contaminants. In drawing up the facility design, attention shall be paid to the level of containment provided by the equipment.

6.2 The link between the interior and exterior of the premises shall be through airlocks (PAL and/ or MAL), changing rooms, pass boxes, pass-through hatches, decontamination devices, etc. These entry and exit doors for materials and personnel shall have an interlock mechanism or other appropriate system to prevent the opening of more than one door at a time.

- 6.3 The changing rooms shall have an arrangement with a step-over- bench. The facilities on the exit side shall incorporate showers for the operators.
- 6.4 The premises shall be laid out and designed so as to facilitate the required pressure cascades and containment.
- 6.5 The premises (and equipment) shall be appropriately designed and installed to facilitate cleaning and decontamination.
- 6.6 The manufacturing site and buildings shall be described in sufficient detail (by means of plans and written explanations) to ensure that the designation and conditions of use of all the rooms are correctly shown.
- 6.7 The flow of people and products shall be clearly marked on the layouts and plans.
- 6.8 The activities carried out in the vicinity of the site shall be indicated.
- 6.9 Plans shall describe the ventilation systems, indicating inlets and outlets, in relation to other facility air inlet and outlet points.
- 6.10 The facility shall be a well-sealed structure with no air leakage through ceilings, cracks or service areas.
- 6.11 Areas of the facility where exposed product presents a risk shall be maintained at a negative air pressure relative to the environment.

7. Air-handling systems

- 7.1 The HVAC system shall be appropriately designed, installed and maintained to ensure protection of product, personnel and the environment.
- 7.2 Facilities and premises dealing with hazardous substances shall have the following basic air-handling characteristics:
- There shall be no direct venting of air to the outside.
 - Air-conditioning or ventilation shall result in a negative pressure relative to the outside. Air pressure differentials shall be such that there is no uncontrolled flow of air between the work area and the external environment.
 - Appropriate air pressure alarm systems shall be provided to warn of any pressure cascade reversal or loss of design pressure status. The appropriate design, alert and action limits shall be in place. System redundancies shall be in place to respond appropriately to pressure cascade failure.
 - The starting and stopping of the supply and exhaust air fan shall be synchronized such that the premises remain at a negative pressure during start-up and shut-down.
 - The air pressure cascade within the facility, although negative relative to the environment, shall comply with normal pharmaceutical pressure cascade requirements with regards to product protection, dust containment and personnel protection.
 - Visual indication of the status of room pressures shall be provided in each room.
 - Air shall be exhausted to the outside through HEPA filters and not be re-circulated except to the same area, and provided that a further HEPA filtration stage is applied to the return air. Where HEPA filters are mentioned in these guidelines, this refers to HEPA filters with a minimum rating of H13 according to EN 1822.
 - Where possible, single-pass air-handling systems with no recirculation shall be provided.
 - Exhaust air or return air shall be filtered through a safe-change or bag- in-bag-out filter housing. The filter

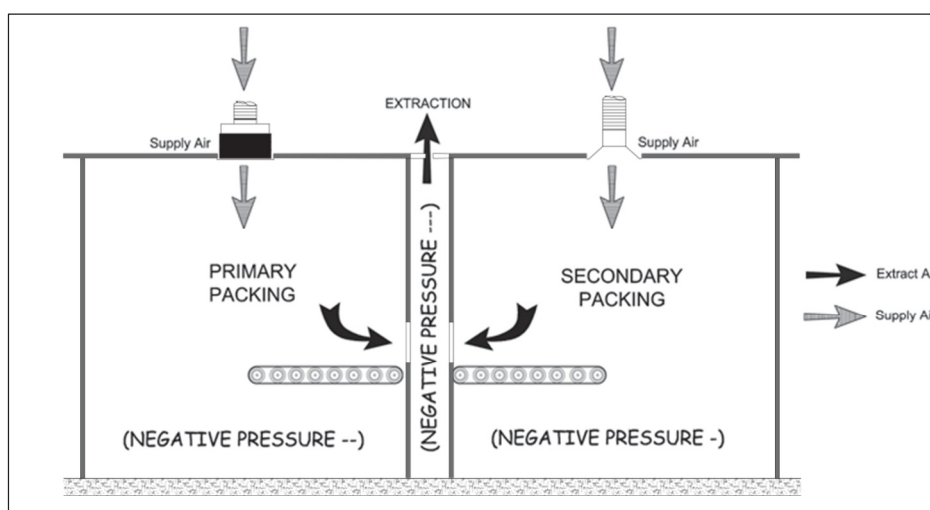
housing shall contain pre-filters and HEPA filters, both of which shall be removable with the safe bagging system.

- Changing rooms shall be supplied with air filtered to the same standard as that for the work area they serve.
- Airlocks, pass-through hatches, etc., shall have supply and extract air to provide the necessary air pressure cascade and containment. The final, or containment perimeter, airlock or pass-through hatch bordering on an external or non-good manufacturing practices area shall be at a positive pressure relative to the environment, to prevent the ingress of contaminants to the facility.
- If the facility provides insufficient containment, and operators' garments are contaminated with dust, the operators leaving the containment area shall pass through a decontamination system, e.g. air showers or a mist shower system, to assist with removing or controlling dust particles on their garments. Operators shall follow this route before de-gowning to use the ablutions or canteen facilities. All garments leaving the facility for laundering shall be safely bagged. Appropriate means for protecting laundry staff and prevention of contamination of other garments from non-hazardous facilities shall be in place.

7.3 If required, appropriate measures shall be taken to prevent airflow from the primary packing area (through the conveyor "mouse hole") to the secondary packing area.

Note: This could be overcome by having a pass-through chamber over the "mouse hole", which is maintained at a negative pressure to both primary and secondary packing. This typical arrangement is illustrated in Figure below. This principle can be applied to other situations where containment from two sides is required.

Figure
Typical airflow pattern for contaminant



7.4 Where possible, HEPA filters in the supply air system shall be terminally mounted to provide protection against back-flow cross-contamination in the event of a failure in the supply airflow.

7.5 In some cases consideration can be given to the use of biosafety cabinets, isolation systems or glove boxes as a means for containment and operator protection.

7.6 There shall be a system description including schematic drawings detailing the filters and their specifications, the number of air changes per hour, pressure gradients, clean room classes and related specifications. These shall be available for inspection.

7.7 There shall be an indication of pressure gradients that are monitored by means of digital or analogue pressure indicators.

7.8 Consideration shall be given to providing an emergency power supply, e.g. diesel generators, to ensure that safe operation of the premises and systems can be maintained at all times.

7.9 The principles of airflow direction, air filtration standards, temperature, humidity and related parameters shall be ensured and the filtration shall be consistent with the zone concepts and product protection required.

8. Air-handling units

8.1 The decision to use return air or re-circulated air shall be made on the basis of a risk assessment.

8.2 Where a full fresh-air or single-pass system is used, an energy recovery wheel could be considered. In such cases, there shall not be any potential for air leakage between the supply air and exhaust air as it passes through the wheel. The relative pressures between supply and exhaust air systems shall be such that the exhaust-air system operates at a lower pressure than the supply system. (Alternatives to the energy recovery wheel, such as crossover plate heat exchangers, heat pipes and water coil heat exchangers, may be used.)

8.3 Risk management principles shall be applied to address the potential of cross-contamination where energy wheels are used.

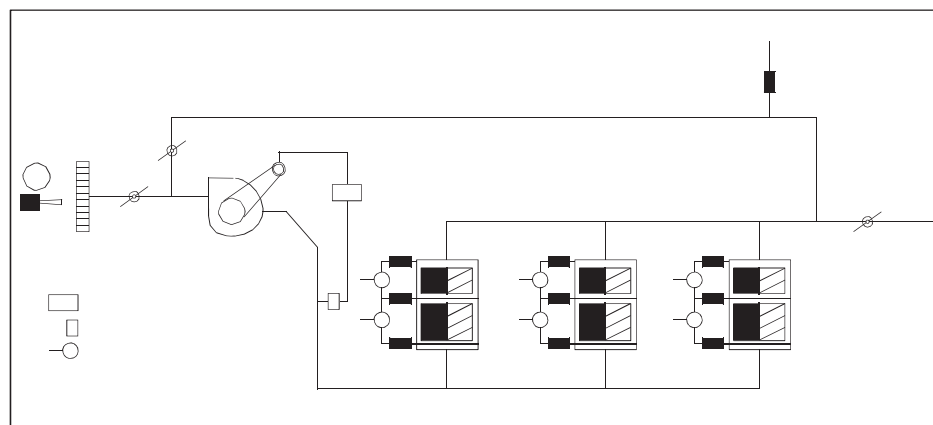
8.4 If return air is to be re-circulated it shall pass through a safe change filtration system before being introduced back into the supply AHU. The return air fan could form part of the AHU; however, the safe change filter shall be a dedicated unit. With this arrangement the return air passes through two sets of HEPA filters in series, i.e. the return air filters in the safe change housing and the supply air HEPA filters. The supply air HEPA filters could either be located in the AHU or terminally located at the supply diffusers, depending on the clean room classification of the facility.

8.5 The starting and stopping of the supply and exhaust air fans, and associated system ventilation fans, shall be synchronized such that the premises retain their design pressure and flow relationships during start-up and shut-down. Processing shall stop when the fans are not running. This fan interlock sequence shall also apply if any fan shall fail, to ensure that there is no airflow reversal in the system.

9. Safe change filter housings

9.1 Safe change or bag-in-bag-out filter housings shall be suitably designed to provide operator protection and to prevent dust from the filters entering the atmosphere when filters are changed.

Figure
Safe change filter bypass arrangement



- 9.2 The final filters on the safe change unit shall be HEPA filters with at least an H13 classification according to EN 1822 filter standards. For dusty return, air pre-filtration may also be required to prolong the life of the HEPA filters. The pre-filtration filters shall also be removable through the bag-in-bag-out method.
- 9.3 For exhaust systems where the discharge contaminant is considered particularly hazardous, two banks of HEPA filters in series shall be considered to provide additional protection shall the first filter fail.
- 9.4 All filter banks shall be provided with pressure differential indication gauges to indicate the filter dust loading and remaining lifespan of the filters. Connection to these gauges shall be copper or stainless steel and not plastic tubing, which could perish causing a contamination hazard. The tube connections on the filter casing shall be provided with stopcocks, for safe removal or calibration of gauges.
- 9.5 Monitoring of filters shall be done at regular intervals to prevent excessive filter loading that could force dust particles through the filter media, or could cause the filters to burst, resulting in ambient contamination.
- 9.6 Computer based data monitoring systems may be installed to monitor filter condition.
- 9.7 Filter pressure gauges shall be marked with the clean filter resistance and the change-out filter resistance.
- 9.8 Installed filter leakage tests shall be performed in accordance with ISO 14644-3. Injection ports (upstream) and access ports (downstream) shall, therefore, be provided for this purpose.
- 9.9 The exhaust air fan on a safe change filter system shall be located after the filters so that the filter housing is maintained at a negative pressure. This poses a difficulty when carrying out filter integrity tests and for this reason a bypass damper system shall be provided, as illustrated in above Figure, so that air can be circulated through the HEPA filters, while the scanning ports are open. Alternatively an independent booster fan system can be used, with appropriate shut-off dampers.
- 9.10 The bypass arrangement as shown in above Figure also permits decontamination of the filters by means of circulation of a sanitizing agent.
- 9.11 All exhaust systems from the facility, including dust extraction systems, vacuum system exhaust, fluid bed drier exhaust and coating pan exhaust, shall be passed through safe change filter housings before being exhausted to the atmosphere.
- 9.12 All exhaust points outside the building shall be located as far as possible from air entry points, and exit points shall be at a high level to minimize the possibility of re-entrainment of exhaust air. Dominant and seasonal wind directions shall be taken into account when positioning exhaust and supply points.
- 9.13 Where excessively dust-laden air is handled, a dust collector or bag house shall be considered, with the dust collector being located in an enclosed room maintained at a negative pressure. Access control, maintenance staff, Personal Protection Equipment (PPE) and breathing air systems shall then be provided to protect the operators during removal of dust from the collector bins.
- 9.14 Portable vacuum cleaners and portable dust collectors shall be fitted with H13 HEPA filters. These types of units shall be emptied and cleaned in a room which is under negative pressure relative to the environment. Personnel shall be provided with suitable PPE.
- 9.15 Records of the safe disposal of all contaminated filters and dust shall be kept.

10. Personnel decontamination systems

- 10.1 If required, a means of preventing contaminants from leaving the facility on the garments of personnel shall be provided. This could be in the form of an air shower; mist shower, water shower or appropriate device.
- 10.2 An air shower comprises an airlock where high velocity air is supplied through air nozzles (e.g. from the sides of the airlock) in order to dislodge dust particles. Air extraction grilles (e.g. at low level) shall draw the air away and return it to the filtration system. Some air showers may also incorporate a vertical unidirectional airflow section at the exit end, to flush contaminants away.
- Note:* When air showers are used these shall be correctly designed to effectively extract dust.
- Air filtration of the supply air and return or exhaust air shall comply with the same filtration standards as used in the manufacturing facility. Normally the fan shall be activated by opening the door as the operator enters the shower, with a timing device on the exit door interlock to allow sufficient time for the decontamination process to be effective.
- 10.3 Flushing devices similar to air or mist showers for personnel could be used at material exits to assist with removing contaminants.
- 10.4 Wet mist or fog decontamination systems for operators can be employed for deactivating contaminants on the operators' garments, or causing contaminants to adhere to the garments so that they are not easily liberated.
- 10.5 Personnel shall change into clean garments after having taken a shower.

11. Effluent treatment

- 11.1 Liquid and solid waste effluent shall be handled in such a manner as not to present a risk of contamination to the product, personnel or to the environment.
- 11.2 All effluent shall be disposed of in a safe manner, and the means of disposal shall be documented. Where external contractors are used for effluent disposal they shall have certification authorizing them to handle and treat hazardous products.

12. Maintenance

The efficient and safe operation of a facility handling hazardous materials is reliant on regular maintenance being carried out, to ensure that all parameters remain within specified tolerances.

13. Qualification and validation

System qualification and validation shall be carried out

PART IV

Specific Requirements for Manufacture of Biological Products

Note: Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles as given in Part I of this Schedule shall be complied with, *mutatis mutandis*, for the manufacture of Biological products. In addition to these requirements, the following specific requirements shall also be followed, namely:—

1. Principles and general considerations

- 1.1 Biological products can be defined according to their source material and method of manufacture. The source materials and methods employed in the manufacture of biological products for human use therefore represent critical factors in shaping their appropriate regulatory control. Biological products are derived from cells, tissues or microorganisms and reflect the inherent variability characteristic of living materials. The active substances in biological products are often too complex to be fully characterized by utilizing physicochemical testing methods alone and may show a marked heterogeneity from one preparation and/or batch to the next. Consequently, special considerations are needed when manufacturing biological products in order to maintain consistency in product quality.
- 1.2 The guidance provided in this part applies to the manufacture, control and testing of biological products for human use – from starting materials and preparations (including seed lots, cell banks and intermediates) to the finished product.
- 1.3 Manufacturing procedures within the scope of this document include:
 - growth of strains of microorganisms and eukaryotic cells;
 - extraction of substances from biological tissues, including human, animal and plant tissues, and fungi;
 - recombinant DNA (rDNA) techniques;
 - hybridoma techniques;
 - propagation of microorganisms in embryos or animals.
- 1.4 Medicinal products of biological origin manufactured by these procedures include allergens, antigens, vaccines, certain hormones, cytokines, monoclonal antibodies (mAbs), enzymes, animal immune sera, products of fermentation (including products derived from rDNA), biological diagnostic reagents for in-vivo use and Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) used for example in gene therapy and cell therapy.
- 1.5 The manufacture, control and administration of biological active substances and finished products require certain specific considerations and precautions arising from the nature of these products and their processes. Unlike conventional pharmaceutical products which are manufactured using chemical and physical techniques capable of a high degree of consistency, the manufacture of biological active substances and finished products involves biological processes and materials, such as cultivation of cells or extraction from living organisms. As these biological processes may display inherent variability, the range and nature of by-products may also be variable. As a result, Quality Risk Management (QRM) principles are particularly important for this class of materials and shall be used to develop the control strategy across all stages of manufacture so as to minimize variability and reduce the opportunity for contamination and cross-contamination.
- 1.6 Materials and processing conditions used in cultivation processes are designed to provide conditions for the growth of target cells and microorganisms
 - Therefore, extraneous microbial contaminants have the opportunity to grow. Furthermore, many biological products have limited ability to withstand certain purification techniques, particularly those designed to inactivate or remove adventitious viral contaminants. The design of the processes, equipment, facilities, utilities, the conditions of preparation and addition of buffers and reagents, sampling, and training of the

operators are key considerations in minimizing such contamination events. Manufacturing shall be consistent with other specifications set out in the product summary files, marketing authorization or clinical trial approvals (for example, number of generations (expressed as doublings or passages) between the seed lot or cell bank and the finished product).

- 1.7 Many biological materials (such as live-attenuated bacteria and viruses) cannot be terminally sterilized by heat, gas or radiation. In addition, some products, such as certain live and adjuvant vaccines (for example, Bacilli Calmette Guerin (BCG) or cholera), may not be sterilized by filtration processes. For these axenic products, processing shall be conducted aseptically to minimize the introduction of contaminants from the point where a potential contamination cannot be removed from the manufacturing process. The validation of specific and critical manufacturing steps such as virus removal or inactivation shall be carried out. Robust environmental controls and monitoring and, wherever feasible, in situ cleaning and sterilization systems, together with the use of closed systems can significantly reduce the risk of accidental contamination and cross-contamination.
- 1.8 Control usually involves biological analytical techniques, which typically have a greater variability than physicochemical determinations. The combination of variability in starting materials and the potential for subtle changes during the manufacturing process of biological products also requires an emphasis on production consistency. This is of particular concern because of the need to link consistency to original clinical trials documenting the product's safety and efficacy. A robust manufacturing process is therefore crucial and in-process controls take on a particular importance in the manufacture of biological active substances and medicinal products.
- 1.9 Because of the risks inherent in producing and manipulating pathogenic and transmissible microorganisms during the production and testing of biological materials, good manufacturing practises shall prioritize the safety of the recipient to whom the biological product is administered, the safety of personnel during operation and the protection of the environment.
- 1.10 Biosafety considerations shall follow national or WHO guidelines. In the context of manufacturing pathogenic biological products of Biosafety Risk Group 3 and 4, close collaboration between such institutions is especially required to assure that both product contamination and environmental contamination levels are controlled within acceptable limits.

2. Pharmaceutical quality system and quality risk management

- 2.1 Biological products, like any pharmaceutical product, shall be manufactured in accordance with the requirements of a pharmaceutical quality system (product quality system) based on a life-cycle approach good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. This approach facilitates innovation and continual improvement, and also strengthens the link between pharmaceutical development and manufacturing activities.
- 2.2 Quality risk management principles shall be used to develop the control strategy across all manufacturing and control stages – including materials sourcing and storage, personnel and materials flow, manufacture and packaging, quality control, quality assurance, storage and distribution activities, as described in this part. Due to the inherent variability of biological processes and starting materials, ongoing trend analysis and periodic review are particularly important elements of product quality system. Thus, special attention shall be paid to

starting material controls, change control, trend analysis and deviation management in order to ensure production consistency. Monitoring systems shall be designed so as to provide early detection of any unwanted or unanticipated factors that may affect the quality, safety and efficacy of the product. The effectiveness of the control strategy in monitoring, reducing and managing such risks shall be regularly reviewed and the systems updated as required taking into account scientific and technical progress.

3. Personnel

- 3.1 Personnel responsible for production and control shall have an adequate background in relevant scientific disciplines such as microbiology, biology, biometry, chemistry, medicine, pharmacy, pharmacology, virology, immunology, biotechnology and veterinary medicine, together with sufficient practical experience to enable them to perform their duties.
- 3.2 The health status of personnel shall be taken into consideration as part of ensuring product safety. Where necessary, personnel engaged in production, maintenance, testing and animal care (and inspections) shall be vaccinated with appropriate specific vaccines and have regular health checks. Any changes in the health status of personnel which could adversely affect the quality of the product shall preclude their working in the production area, and appropriate records kept. The scope and frequency of health monitoring shall be commensurate with the risk to the product and personnel.
- 3.3 Training in cleaning and disinfection procedures, hygiene and microbiology shall emphasize the risk of microbial and adventitious contamination and the nature of the target microorganisms and growth media routinely used.
- 3.4 Where required to minimize the opportunity for cross-contamination, restrictions on the movement of all personnel (including quality control, maintenance and cleaning staff) shall be defined on the basis of quality risk management principles. In general, all personnel including those not routinely involved in the production operation (such as management, engineering staff and validation staff or auditors) shall not pass from areas with exposure to live microorganisms, genetically modified microorganisms, animal tissue, toxins, venoms or animals to areas where other products (inactivated or sterile) or different organisms are handled. If such passage is unavoidable during a working day, then contamination control measures (for example, clearly defined decontamination measures such as a complete change of appropriate clothing and shoes, and showering if applicable) shall be followed by all personnel visiting any such production area unless otherwise justified on the basis of QRM.
- 3.5 Because the risks are difficult to manage, personnel working in an animal facility shall be restricted from entering production areas where potential risks of cross-contamination exist.
- 3.6 Staff assigned to the production of BCG products shall not work with other infectious agents. In particular, they shall not work with virulent strains of *Mycobacterium tuberculosis*, nor shall they be exposed to a known risk of tuberculosis infection. Additionally, they shall be carefully monitored, with regular health checks that screen for tuberculosis infection.
- 3.7 If personnel working in BCG manufacturing and in animal quarters need to be reassigned to other manufacturing units they shall not be allowed into such units until they pass their health check.

4. Starting materials

- 4.1 The source, origin and suitability of active substances, starting materials (for example, cryo-protectants and feeder cells), buffers and media (for example, reagents, growth media, serum, enzymes, cytokines, growth factors and amino acids) and other components of the finished product shall be clearly defined and controlled according to the principles set out in Part I of said Schedule.
- 4.2 Manufacturers shall retain information describing the source and quality of the biological materials used for at least 1 year after the expiry date of the finished products and according to local regulations concerning biological products. It has been found that documents retained for longer periods may provide useful information related to Adverse Events Following Immunization (AEFIs) and other investigations.
- 4.3 All starting material suppliers (that is, manufacturers) shall be initially qualified on the basis of documented criteria and a risk-based approach. Regular assessments of their status shall also be carried out. Particular attention shall be given to the identification and monitoring of any variability that may affect biological processes. When starting materials are sourced from brokers who could increase the risk of contamination by performing repackaging operations under good manufacturing practises they shall be carefully qualified; an audit may form part of such qualification, as needed.
- 4.4 An identity test, or equivalent, shall be performed on each batch of received starting materials prior to release. The number of containers sampled shall be justified on the basis of quality risk management principles and in agreement with all applicable guidelines. The identification of all starting materials shall be in compliance with the requirements appropriate to the stage of manufacture. The level of testing shall be commensurate with the qualification level of the supplier and the nature of the materials used. In the case of starting material used to manufacture active substances the number of samples taken shall be based on statistically recognized criteria and quality risk management principles. However, for starting materials and intermediates used in the formulation of finished product each container shall be sampled for identity testing in accordance with the main principles of good manufacturing practises for pharmaceutical products unless reduced testing has been validated.
- 4.5 The sampling process shall not adversely affect the quality of the product. Incoming starting materials shall be sampled under appropriate conditions in order to prevent contamination and cross-contamination.
- 4.6 Where justified (such as the special case of sterile starting materials) it may be acceptable to reduce the risk of contamination by not performing sampling at the time of receipt but to perform the testing later on samples taken at the time of use. In such cases, release of the finished product is conditional upon satisfactory results of these tests.
- 4.7 Where the necessary tests for approving starting materials take a significantly long time, it may be permissible by exception to process starting materials before the test results are available. The use of these materials shall be clearly justified in a documented manner, and the risks shall be understood and assessed under the principles of QRM. In such cases, release of the finished product is conditional upon satisfactory results from the tests. It must be ensured that this is not standard practice and occurs only with justification of the risk taken.
- 4.8 The risk of contamination of starting materials during their passage along the supply chain shall be assessed, with particular emphasis on adventitious agents such as those causing TSEs. Other materials that come into

direct contact with manufacturing equipment and/or with potential product contact surfaces (such as filter media, growth media during aseptic process simulations and lubricants) shall also be controlled. A quality risk assessment shall be performed to evaluate the potential for adventitious agents in biological starting materials.

- 4.9 Where required, the sterilization of starting materials shall be carried out by heat whenever possible. Where necessary, other appropriate validated methods may also be used for this purpose (such as irradiation and filtration).
- 4.10 The controls required for ensuring the quality of sterile starting materials and of the aseptic manufacturing process shall be based on the principles and guidance contained in Part II of said Schedule.
- 4.11 The transport of critical materials, reference materials, active substances, human tissues and cells to the manufacturing site shall be controlled as part of a written quality agreement between the responsible parties if they are different commercial entities. Manufacturing sites shall have documentary evidence of adherence to the specified storage and transport conditions, including cold chain requirements, if required. The required traceability starting at tissue establishments through to the recipient(s), and including the traceability of materials in contact with the cells or tissues
- shall be ensured, maintained and documented.

5. Seed lots and cell banks

- 5.1 The recommendations set out in good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients shall be followed taking into consideration specific guidance for active pharmaceutical ingredients manufactured by cell culture/fermentation.
- 5.2 Where human or animal cells are used as feeder cells in the manufacturing process, appropriate controls over their sourcing, testing, transport and storage shall be in place.
- 5.3 In order to prevent the unwanted drift of genetic properties which might result from repeated subcultures or multiple generations, the production of biological products obtained by microbial culture, cell culture or propagation in embryos and animals shall be based on a system of master and working seed lots and/or cell banks; which is the beginning of the manufacturing process of certain biological products (for example, vaccines).
- 5.4 The number of generations (expressed as passages or doublings) between the seed lot or cell bank and the finished product, defined as maximum, shall be consistent with the marketing authorization dossier and shall not be exceeded.
- 5.5 Cell-based medicinal products are often generated from a cell stock obtained from a limited number of passages. In contrast with the two-tier system of MCBs and WCBs, the number of production runs from a cell stock is limited by the number of aliquots obtained after expansion and does not cover the entire life-cycle of the product. Cell stock changes shall be covered by a validation protocol and communicated to the NRA, as applicable.
- 5.6 Establishment and handling of the MCBs and WCBs shall be performed under conditions which are demonstrably appropriate. These shall include an appropriately controlled environment to protect the seed lot and the cell bank, and the personnel handling them. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (such as viruses, cell lines or microbial strains) shall be handled

simultaneously in the same area or by the same persons.

- 5.7 Quarantine and release procedures for master and working cell banks/seed lots shall be followed, including adequate characterization and testing for contaminants. Initially, full characterization testing of the MCB shall be done, including genetic identification. A new MCB (from a previous initial clone, MCB or WCB) shall be subjected to the same established testing as the original MCB, unless otherwise justified. Thereafter, the viability, purity and other stability indicating attributes of seed lots and cell banks shall be checked regularly according to justified criteria. Evidence of the stability and recovery of the seed lots and banks shall be documented and records shall be kept in a manner that permits trend evaluation.
- 5.8 Each storage container shall be adequately sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. A stock inventory shall be kept. The storage temperature shall be recorded continuously and, where applicable, the liquid nitrogen level shall be monitored. Any deviation from the set limits, and any corrective and preventive action taken, shall be recorded. Temperature deviations shall be detected as early as possible (for example, through the use of an alarm system for temperature and nitrogen levels).
- 5.9 Seed lots and cell banks shall be stored and used in such a way as to minimize the risks of contamination or alteration (for example, stored in qualified ultra-low temperature freezers or liquid nitrogen storage containers). Control measures for the storage of different seeds and/or cells in the same area or equipment shall prevent mix-up and shall take into account the infectious nature of the materials in order to prevent cross-contamination.
- 5.10 MSLs, MCBs, and preferably also WSLs and WCBs, shall be stored in two or more controlled separate sites in order to minimize the risk of total loss due to natural disaster, equipment malfunction or human error. A contingency plan shall be in place.
- 5.11 The storage and handling conditions for the cell or seed banks shall be defined. Access shall be controlled and restricted to authorized personnel, and appropriate access records maintained. Records of location, identity and inventory of individual containers shall also be kept. Once containers are removed from the seed lot/cell bank management system they shall not be returned to stock.

6. Premises and equipment

- 6.1 In general, preparations containing live microorganisms or live viruses shall not be manufactured and containers shall not be filled in areas used for the processing of other pharmaceutical products. However, if the manufacturer can demonstrate and validate effective containment and decontamination of the live microorganisms and viruses then the use of multi-product facilities may be justifiable. In such cases, measures such as campaign production, closed systems and/or disposable systems shall be considered and shall be based on quality risk management principles
- 6.2 Documented quality risk management shall be carried out for every additional product in a biological manufacturing multiproduct facility, which may include a potency and toxicological evaluation based on cross-contamination risks. Other factors to be taken into account include facility/equipment design and use, personnel and material flows, microbiological controls, physicochemical characteristics of the active substance, process characteristics, cleaning processes and analytical capabilities relative to the relevant limits established from product evaluation. The outcome of the quality risk management process shall be the basis for determining the necessity for premises and equipment to be dedicated to a particular product or product

family, and the extent to which this shall be the case. This may include dedicating specific product contact parts.

6.3 Killed vaccines, antisera and other biological products including those made by rDNA techniques, toxoids and bacterial extracts may, following inactivation, be manufactured on the same premises provided that adequate decontamination and cleaning measures are implemented on the basis of QRM.

6.4 Cleaning and sanitization shall take into account the fact that processes often include the handling of growth media and other growth-promoting agents. Validation studies shall be carried out to ensure the effectiveness of cleaning, sanitization and disinfection, including elimination of residues of used agents. Environmental and personnel safety precautions shall be taken during the cleaning and sanitization processes. The use of cleaning and sanitizing agents shall not pose any major risk to the performance of equipment.

6.4.1 The use of closed systems to improve asepsis and containment shall be considered where practicable. Where open systems are utilized during processing (for example, during addition of growth supplements, media, buffers and gases, and during sampling and aseptic manipulations during the handling of live cells such as in cell-therapy products) control measures shall be put in place to prevent contamination, mix-up and cross-contamination. Logical and unidirectional flows of personnel, materials and processes, and the use of clean-in-place and sterilize-in-place systems, shall be considered wherever possible. Where sterile single-use systems such as bags and connectors are utilized, they shall be qualified with respect to suitability, extractables, leachables and integrity.

6.5 Because of the variability of biological products, and of the corresponding manufacturing processes, approved starting materials that have to be measured or weighed for the production process (such as growth media, solutions and buffers) may be kept in small stocks in the production area for a specified period of time according to defined criteria such as for the duration of manufacture of the batch or of the campaign. Appropriate storage conditions and controls shall be maintained during such temporary storage. These materials shall not be returned to the general stock. Materials used to formulate buffers, growth media and so on shall be weighed and made into a solution in a contained area using local protection (such as a classified weighing booth) and outside the aseptic processing areas in order to minimize particulate contamination of the latter.

6.6 In manufacturing facilities, the mix-up of entry and exit of personnel shall be avoided through the use of separate changing rooms or through procedural controls where Biosafety Risk Group 3 or 4 organisms are handled.

7. Containment

7.1 Airborne dissemination of live microorganisms and viruses used for the production process, including those from personnel, shall be avoided.

7.2 Adequate precautions shall be taken to avoid contamination of the drainage system with dangerous effluents. Drainage systems shall be designed in such a way that effluents can be effectively neutralized or decontaminated to minimize the risk of cross-contamination. Specific and validated decontamination systems shall be considered for effluents when infectious and/or potentially infectious materials are used for production. Local regulations shall be complied with in order to minimize the risk of contamination of the external environment according to the risk associated with the biohazardous nature of waste materials.

- 7.3 Dedicated production areas shall be used for the handling of live cells capable of persistence in the manufacturing environment, for pathogenic organisms of Biosafety Risk Group 3 or 4 and/or for spore-forming organisms until the inactivation process is accomplished and verified. For *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani* and *Clostridium botulinum* strictly dedicated facilities shall be utilized for each individual product. Up to date information on these and other high-risk or “special” agents shall be sought from major information resources. Where campaign manufacture of spore-forming organisms occurs in a facility or suite of facilities only one product shall be processed at any one time.
- 7.3.1 Use of any pathogenic organism above Biosafety Risk Group 3 may be allowed according to the biohazard classification of the organism, the risk assessment of the biological product and its emergency demand.
- 7.4 Production of BCG-related product shall take place in a dedicated area and by means of dedicated equipment and utilities (such as HVAC systems) in order to minimize the hazard of cross-contamination.
- 7.5 Specific containment requirements apply to poliomyelitis vaccine to minimize poliovirus facility associated risk and for the safe production and quality control of inactivated poliomyelitis vaccine manufactured from wild polioviruses. The measures and procedures necessary for containment (that is, for protecting the environment and ensuring the safety of the operator) shall not conflict with those for ensuring product quality.
- 7.6 Air-handling systems shall be designed, constructed and maintained to minimize the risk of cross-contamination between different manufacturing areas as required. The need for dedicated air handling units or single pass systems shall be based on quality risk management principles, taking into account the biohazard classification and containment requirements of the relevant organism, and process and equipment risks. In the case of Biosafety Risk Group 3 organisms, air shall not be recirculated to any other area in the facility and shall be exhausted through High Efficiency Particulate Air (HEPA) filters that are regularly checked for performance. A dedicated non-recirculating ventilation system and HEPA filtering of exhaust air are required when handling Biosafety Risk Group 4 organisms.
- 7.7 Primary containment equipment shall be designed and initially qualified for integrity in order to ensure that the escape of biological agents and/ or material into the immediate working area and outside environment is prevented. Thereafter, in line with relevant guidelines and quality risk management principles, periodical tests shall be performed to ensure that the equipment is in proper working condition.
- 7.8 Activities associated with the handling of live biological agents (such as centrifugation and blending of products which can lead to aerosol formation) shall be contained in such a way as to prevent contamination of other products or the egress of live agents into the working and/or outside environment. The viability of such organisms and their biohazard classification shall be taken into consideration as part of the management of such risks.

Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Validated decontamination measures shall be available for each organism or groups of related organisms. Where different strains of a single bacteria species or very similar viruses are involved, the decontamination process may be validated with one representative strain, unless the strains vary significantly in their resistance to the decontaminating agent(s) used.

- 7.9 Areas where Biosafety Risk Group 3 or 4 organisms are handled shall always have a negative air pressure relative to the environment. This will ensure the containment of the organism in unlikely events such as failure of the door interlock. Air-lock doors shall be interlocked to prevent them being opened simultaneously. Differential pressure alarms shall be present wherever required, and shall be validated and monitored.
- 7.10 Air vent filters shall be hydrophobic and subject to integrity testing at intervals determined by a quality risk management approach.
- 7.11 Where the filtration of exhaust air is necessary, the safe changing of filters shall be ensured or bag-in-bag-out housings shall be employed. Once removed, filters shall be decontaminated and properly destroyed. In addition to HEPA filtration other inactivation technologies such as heat inactivation and steam scavenging may be considered for exhaust air to ensure effective inactivation of pathogenic organisms of Biosafety Risk Group 3 and/or 4.

8. Clean rooms

- 8.1 In order to address the specific manufacturing processes involved in the production of biological products, and particularly vaccines, the Environmental monitoring of clean rooms in vaccine manufacturing facilities: points to consider for manufacturers of human vaccines guidance document may be used to develop the environmental classification requirements for biological manufacturing processes.

As part of the control strategy, the degree of environmental control of particulate and microbial contamination of the production premises shall be adapted to the intermediate or finished product, and also to the production step, taking into account the potential level of contamination of the starting materials and the risks to the finished product.

- 8.2 The environmental monitoring programme shall be supplemented with methods to detect the presence of the specific microorganisms used for production (for example, recombinant yeast and toxin or polysaccharide producing bacteria). The environmental monitoring programme may also include detection of the produced organisms and adventitious agents of production organisms, especially when campaign manufacture is applied on the basis of quality risk management principles.

9. Production

- 9.1 Since cultivation conditions, media and reagents are designed to promote the growth of cells or microbial organisms, typically in an axenic state, particular attention shall be paid to the control strategy for ensuring that effective steps are in place for preventing or minimizing the occurrence of unwanted bioburden, endotoxins, viruses of animal and human origin, and associated metabolites.
- 9.2 The quality risk management process shall be the basis for implementing the technical and organizational measures required to control the risks of contamination and cross-contamination. These could include, though are not limited to:
- (i) carrying out processing and filling in segregated areas;
 - (ii) containing material transfer by means of an airlock and appropriate type of pass box with validated transfer procedures, clothing change and effective washing and decontamination of equipment;
 - (iii) recirculation of only treated (HEPA filtered) air;

- (iv) acquiring knowledge of the key characteristics (for example, pathogenicity, detectability, persistence and susceptibility to inactivation) of all cells, organisms and any adventitious agents within the same facility;
 - (v) when considering the acceptability of concurrent work in cases where production is characterized by multiple small batches from different starting materials (for example, cell-based products) taking into account factors such as the health status of donors and the risk of total loss of a product from or for specific patients during development of the cross-contamination control strategy;
 - (vi) preventing the risk of live organisms and spores entering non-related areas or equipment by addressing all potential routes of cross- contamination (for example, through the HVAC system) through the use of single use components and closed systems;
 - (vii) conducting environmental monitoring specific to the microorganism being manufactured in adjacent areas while paying attention to cross-contamination risks arising from the use of certain monitoring equipment (such as that used for airborne particle monitoring) in areas handling live and/or spore-forming organisms;
 - (viii) using campaign-based production.
- 9.3 When applicable, the inoculum preparation area shall be designed so as to effectively control the risk of contamination, and shall be equipped with a biosafety hood for primary containment.
- 9.4 If possible, growth media shall be sterilized in situ by heat or in-line microbial-retentive filters. Additionally, in-line microbial-retentive filters shall be used for the routine addition of gases, media, acids, alkalis and so on to fermenters or bioreactors.
- 9.5 Data from continuous monitoring of certain production processes (such as fermentation) shall form part of the batch record. Where continuous culture is used, special consideration shall be given to parameters such as temperature, pH, pO₂, CO₂ and the rate of feed or carbon source with respect to growth of cells.
- 9.6 In cases where a viral inactivation or removal process is performed, measures shall be taken (for example, in relation to facility layout, unidirectional flow and equipment) to avoid the risk of recontamination of treated products by non-treated products.
- 9.7 A wide variety of equipment and components (for example, resins, matrices and cassettes) are used for purification purposes. Quality risk management principles shall be applied to devise the control strategy regarding such equipment and associated components when used in campaign manufacture and in multi-product facilities. The reuse of components at different stages of processing of one product is discouraged but, if performed, shall be validated. Acceptance criteria, operating conditions, regeneration methods, lifespan and sanitization or sterilization methods, cleaning process, and hold time between the use of reused components shall be defined and validated. The reuse of components for different products is not acceptable.
- 9.8 Where adverse donor (human or animal) health information becomes available after procurement and/or processing, and this information relates to product quality, then appropriate measures shall be taken including product recall, if applicable.
- 9.9 Antibiotics may be used during the early stages of production to help prevent inadvertent microbial contamination or to reduce the bioburden of living tissues and cells. In this case, the use of antibiotics shall be well justified, and they shall be cleared from the manufacturing process at the stage specified in the marketing authorization. Acceptable residual levels shall be defined and validated. Penicillin and other beta lactam

antibiotics shall not be used at any stage of the process.

- 9.10 A procedure shall be in place to address equipment and/or accessories failure (such as air vent filter failure) which shall include a product impact review. If such failures are discovered following batch release the Licensing Authority shall be notified and the need for a batch recall shall be considered.

10. Campaign production

- 10.1 The decision to use a facility or filling line for campaign manufacture shall be justified in a documented manner and shall be based on a systematic risk approach for each product (or strain) taking into account the containment requirements and the risk of cross-contamination to the next product. Campaign changeover procedures, including sensitive techniques used for the determination of residues, shall be validated and proper cleaning acceptance criteria shall be defined on a toxicology basis of product residues from the last campaign, as applicable. Equipment assigned to continued production or to campaign production of successive batches of the same intermediate product shall be cleaned at appropriate validated intervals to prevent build-up and carryover of contaminants (such as product degradants or objectionable levels of microorganisms).
- 10.2 For downstream operations of certain products (for example, pertussis or diphtheria vaccines) campaign production may be acceptable if well justified. For finishing operations (formulation and filling) the need for dedicated facilities or the use of campaigns in the same facility will depend on the specific characteristics of the biological product, on the characteristics of the other products (including any non-biological products), on the filling technologies used (such as single use closed systems). Labelling and packaging operations can be carried out in a multiproduct facility.
- 10.3 Campaign changeover involves intensive decontamination/ sterilization (if required) and cleaning of the equipment and manufacturing area. Decontamination/ sterilization (if required) and cleaning shall include all equipment and accessories used during production, as well as the facility itself. The following recommendations shall be considered:
- (i) waste shall be removed from the manufacturing area or sent to the bio-waste system in a safe manner;
 - (ii) materials shall be transferred by a validated procedure;
 - (iii) the Quality Unit shall confirm area clearance by inspection, and review the campaign changeover data (including monitoring results) prior to releasing the area for the next product.
- 10.4 When required, the corresponding diluent for the product can be filled in the same facility in line with the defined campaign production strategy for finished product.
- 10.5 When campaign-based manufacturing is considered, the facility layout and the design of the premises and equipment shall permit effective cleaning and decontamination/sterilization (if required) based on quality risk management principles and validated procedures following the production campaign. In addition, consideration may need to be given at the design stage of facility layout to the possible need for fumigation.

11. Labelling

- 11.1 The information provided on the inner label (also called the container label) and on the outer label (on the packaging) shall be readable and legible, and the content approved by the Licensing Authority.
- 11.2 Minimal key information shall be printed on the inner label, and additional information shall be provided on

the outer label (for example, carton) and/or product leaflet.

- 11.3 The suitability of labels for low and ultra-low storage temperatures shall be verified, if applicable. The label shall remain properly attached to the container under different storage conditions during the shelf-life of the product. The label and its adhesive shall have no adverse effect on the quality of the product caused by leaching, migration and/or other means.

12. Validation

- 12.1 Biological processes, handling of live materials and using campaign-based production, if applicable, are the major aspects of biological product manufacturing which require process and cleaning validation. The validation of such processes given the typical variability of biological products, the possible use of harmful and toxic materials and the need for inactivation processes plays an important role in demonstrating production consistency and in proving that the critical process parameters and product attributes are controlled.
- 12.2 A quality risk management approach shall be used to determine the scope and extent of validation.
- 12.3 All critical biological processes (including inoculation, multiplication, fermentation, cell disruption, inactivation, purification, virus removal, removal of toxic and harmful additives, filtration, formulation and aseptic filling) are subject, as applicable, to process validation. Manufacturing control parameters to be validated may include specific addition sequences, mixing speeds, time and temperature controls, limits of light exposure and containment.
- 12.4 After initial process validation studies have been finalized and routine production has begun, critical processes shall be subject to monitoring and trending with the objective of assuring consistency and detecting any unexpected variability. The monitoring strategy shall be defined, taking into consideration factors such as the inherent variability, complexity of quality attributes and heterogeneity of biological products. A system or systems for detecting unplanned departures from the process as designed shall be in place to ensure that the process remains in a state of control. Collection and evaluation of information and data on the performance of the process will allow for detection of undesired process variability and will determine whether action shall be taken to prevent, anticipate and/or correct problems so that the process remains under control.
- 12.5 Cleaning validation shall be performed in order to confirm the effectiveness of cleaning procedures designed to remove biological substances, growth media, process reagents, cleaning agents, inactivation agents and so on. Careful consideration shall be given to cleaning validation when campaign-based production is practised.
- 12.6 Critical processes for inactivation or elimination of potentially harmful microorganisms of Biosafety Risk Group 2 or above, including genetically modified ones, are subject to validation.
- 12.7 Process revalidation may be triggered by a process change as part of the change control system. In addition, because of the variability of processes, products and methods, process revalidation may be conducted at predetermined regular intervals according to risk considerations. A detailed review of all changes, trends and deviations occurring within a defined time period for example, 1 year, based on the regular product quality review (PQR) may indicate a need for process revalidation.

- 12.8 The integrity and specified hold times of containers used to store intermediate products shall be validated unless such intermediate products are freshly prepared and used immediately.

13. Quality control

- 13.1 As part of quality control sampling and testing procedures for biological materials and products, special consideration shall be given to the nature of the materials being sampled (for example, the need to avoid contamination, ensure biocontainment and/or cold chain requirements) in order to ensure that the testing carried out is representative.
- 13.2 Samples for post-release use typically fall into one of two categories reference samples or retention samples for the purposes of analytical testing and identification respectively. For finished products the reference and retention samples will in many instances be presented identically as fully packaged units. In such circumstances, reference and retention samples may be regarded as interchangeable.
- 13.2.1 Reference samples of biological starting materials shall be retained under the recommended storage conditions for at least 1 year beyond the expiry date of the corresponding finished product. Reference samples of other starting materials (other than solvents, gases and water) as well as intermediates for which critical parameters cannot be tested in the final product shall be retained for at least 2 years after the release of the product if their stability allows for this storage period. Certain starting materials such as components of growth media need not necessarily be retained.
- 13.2.2 Retention samples of a finished product shall be stored in their final packaging at the recommended storage conditions for at least one year after the expiry date.
- 13.3 For cell-based products, microbiological tests (for example, sterility tests or purity checks) shall be conducted on cultures of cells or cell banks free of antibiotics and other inhibitory substances in order to provide evidence of the absence of bacterial and fungal contamination, and to be able to detect fastidious organisms where appropriate. Where antibiotics are used, they shall be removed by filtration at the time of testing.
- 13.4 The traceability, proper use and storage of reference standards shall be ensured, defined and recorded. The stability of reference standards shall be monitored, and their performance trended. The national or WHO Recommendations for the preparation, characterization and establishment of biological reference standards shall be followed.
- 13.5 All stability studies including real time/real condition stability, accelerated stability and stress testing shall be carried out. Trend analysis of the test results from the stability monitoring programme shall assure the early detection of any process or assay drift, and this information shall be part of the PQR of biological products.
- 13.6 For products where on-going stability monitoring would normally require testing using animals, and no appropriate alternative or validated techniques are available, the frequency of testing may take into account a risk-based approach. The principle of bracketing and matrix designs may be applied if scientifically justified in the stability protocol.
- 13.7 All analytical methods used in the quality control and in-process control of biological products shall be well characterized, validated and documented to a satisfactory standard in order to yield reliable results. The

fundamental parameters of this validation include linearity, accuracy, precision, selectivity/specificity, sensitivity and reproducibility.

- 13.8 For test methods described in relevant pharmacopoeial monographs, qualification of the laboratory test equipment and personnel shall be performed. In addition, repeat precision and comparability precision shall be shown in the case of animal tests. Repeatability and reproducibility shall also be demonstrated by reviewing retrospective test data.

In addition to the common parameters typically used for validating assays (such as accuracy and precision) additional measurements (for example, of the performance of references, critical reagents and/or cell lines) shall be considered during the validation of bioassays based on the biological nature of the assay and reagents used.

14. Documentation (batch processing records)

- 14.1 In general, the processing records of regular production batches shall provide a complete account of the manufacturing activities of each batch of biological product showing that it has been produced, tested and dispensed into containers in accordance with the approved procedures.

14.1.1 In the case of vaccines, a batch processing record and a summary protocol shall be prepared for each batch for the purpose of lot release by the Licensing Authority. The information included in the summary protocol for independent lot release of vaccines by regulatory authorities. The summary protocol and all associated records shall be of a type approved by the Licensing Authority.

- 14.2 Manufacturing batch records shall be retained for at least 1 year after the expiry date of the batch of the biological product and shall be readily retrievable for inspection by the Licensing Authority. It has been found that documents retained for longer periods may provide useful information related to AEFI and other investigations.

- 14.3 Starting materials may require additional documentation on source, origin, supply chain, method of manufacture and controls applied in order to ensure an appropriate level of control, including of microbiological quality if applicable.

- 14.4 Some product types may require a specific definition of what materials constitute a batch particularly somatic cells in the context of ATMPs. For autologous and donor matched situations, the manufactured product shall be viewed as a batch.

15. Use of animals

- 15.1 A wide range of animals is used for the manufacture or quality control of biological products. Special considerations are required when animal facilities are present at a manufacturing site.
- 15.2 The presence of live animals in the production area shall be avoided unless otherwise justified. Embryonated eggs are allowed in the production area, if applicable. If the extraction of tissues or organs from animals is required then particular care shall be taken to prevent contamination of the production area (for example, appropriate disinfection procedures shall be undertaken).
- 15.3 Areas used for performing tests involving animals or microorganisms shall be well separated from premises used for the manufacturing of products and shall have completely separate ventilation systems and separate

staff. The separation of different animal species before and during testing shall be considered, as shall the necessary animal acclimatization process, as part of the test requirements.

- 15.4 In addition to monitoring compliance with TSE regulations other adventitious agents that are of concern (including those causing zoonotic diseases and diseases in source animals) shall also be monitored and recorded in line with specialist advice on establishing such programmes. Instances of ill health occurring in the source/donor animals shall be investigated with respect to their suitability, and the suitability of in-contact animals, for continued use (for example, in manufacture, as sources of starting materials, and for quality control and safety testing). Decisions shall be documented.
- 15.5 A look-back procedure shall be in place in relation to the decision making process used to evaluate the continued suitability of the biological active substance or finished product in which animal sourced starting materials have been used or incorporated. This decision making process may include the retesting of reference samples from previous collections from the same donor animal (where applicable) to establish the last negative donation. The withdrawal period of therapeutic agents used to treat source/donor animals shall be documented and shall be taken into account when considering the removal of those animals from the programme for defined periods.
- 15.6 Particular care shall be taken to prevent and monitor infections in source/donor animals. Measures taken shall cover aspects such as sourcing, facilities, husbandry, biosafety procedures, testing regimes, control of bedding and feed materials, 100% fresh air supply, appropriate design of the HVAC system, water supply and appropriate temperature and humidity conditions for the species being handled. This is of special relevance to SPF animals where pharmacopoeial monograph requirements shall be met. Housing and health monitoring shall also be defined for other categories of animals (for example, healthy flocks or herds).
- 15.7 For products manufactured from transgenic animals, traceability shall be maintained in the creation of such animals from the source animals.
- 15.8 For different animal species and lines, key criteria shall be defined, monitored and recorded. These may include the age, sex, weight and health status of the animals.
- 15.9 Animals, biological agents and tests carried out shall be appropriately identified to prevent any risk of mix-up and to control all identified hazards.
- 15.10 The facility layout shall ensure a unidirectional and segregated flow of healthy animals, inoculated animals and waste decontamination areas. Personnel and visitors shall also follow a defined flow in order to avoid cross-contamination.

16. Complaints

- 16.1 The person responsible for handling complaints and deciding on the measures to be taken to deal with them shall have appropriate training and/or experience in the specific features of the quality control of biological products.
- 16.2 There are basically two types of complaint, product quality complaints and adverse reactions/events.
- 16.3 The first type of complaint may be caused by problems such as faulty manufacture, product defects or deterioration as well as, particular to biological products, adulteration of the biological products. These complaints shall be recorded in detail and the causes thoroughly investigated (e.g. by comparison with the

reference samples kept from the same batch). There shall also be written procedures to describe the action to be taken.

16.4 To address the second type of complaint, reports of any adverse reaction/event shall be entered in a separate register in accordance with requirements. An investigation shall be conducted to find out whether the adverse reaction/event is due to a quality problem and whether such reactions/events have already been reported in the literature or whether it is a new observation. In either case, complaint records shall be reviewed regularly to detect any specific or recurring problems requiring special attention and possible recall of marketed products. The safety monitoring of biological products shall be carried out through pharmacovigilance systems dealing with specific issues relating to adverse reactions and adverse events following treatment with biological products.

16.5 The licensing authority shall be kept informed of any complaints leading to a recall or restriction on supply and the records shall be available for inspection.

17. Product recalls

17.1 Recall and Rapid Alert System for Drugs (including Biological and Vaccine) shall be in place for the product recall

PART V

Specific Requirements for Radiopharmaceutical Products

Note: Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles as given in Part I of this Schedule shall be complied for the manufacture of Radiopharmaceutical Products. In addition to these requirements, the following specific requirements shall also be followed, namely:-

1. Principles

Radiopharmaceuticals shall be manufactured in accordance with the basic principles of good manufacturing practices (GMP). The matters covered by these guidelines shall therefore be considered as supplementary to the general requirements for GMP and relate specifically to the production and control of radiopharmaceuticals. Many radiopharmaceuticals are released and administered to patients shortly after their production because of their short half-lives, so that quality control may sometimes be retrospective. In view of same, strict adherence to GMP is mandatory.

2. Personnel

2.1 The manufacturing establishment, whether a hospital radio-pharmacy, centralized radio-pharmacy, nuclear centre or institution, industrial manufacturer or PET centre, and its personnel shall be under the control of a person who has a proven record of academic achievement together with a demonstrated level of practical expertise and experience in radio-pharmacy and radiation hygiene. Supporting academic and technical personnel shall have the necessary post-graduate or technical training and experience appropriate to their function.

2.2 Personnel required to work in radioactive, clean and aseptic areas shall be selected with care, to ensure that they can be relied on to observe the appropriate codes of practice and are not subject to any disease or condition that can compromise the integrity of the product. Health checks on personnel shall be requested

before employment and periodically thereafter. Any changes in personal health status (e.g. in haematology) may require the temporary exclusion of the person from further radiation exposure.

- 2.3 Only the minimum number of personnel required shall be present in clean and aseptic areas when work is in progress. Access to these areas shall be restricted during the preparation of radiopharmaceuticals, kits or sterile set-ups. Inspection and control procedures shall be conducted from outside these areas as far as possible.
- 2.4 During the working day, personnel may pass between radioactive and non-radioactive areas only if the safety rules of radiation control (health physics control) are respected.
- 2.5 The release of a batch may be approved only by an authorized person or a person with academic qualifications officially registered as a suitably qualified person, and with appropriate experience in the manufacture of radiopharmaceuticals.
- 2.6 To ensure the safe manufacture of radiopharmaceuticals, personnel shall be trained in GMP, the safe handling of radioactive materials and radiation safety procedures. They shall also be required to take periodic courses and receive training to keep abreast of the latest developments in their fields.
- 2.7 Training records shall be maintained and periodic assessments of the effectiveness of training programmes shall be made.
- 2.8 All personnel engaged in production, maintenance and testing shall follow the relevant guidelines for handling radioactive products and be monitored for possible contamination and/or irradiation exposure.

3. Premises and equipment

- 3.1 As a general principle, buildings must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out within them. Laboratories for the handling of radioactive materials must be specially designed to take into consideration aspects of radiation protection in addition to cleanliness and sterility. Interior surfaces (walls, floors and ceilings) shall be smooth, impervious and free from cracks; they shall not shed matter and shall permit easy cleaning and decontamination. Drains shall be avoided wherever possible and, unless essential, shall be excluded from aseptic areas.
- 3.2 Specific disposal systems shall be mandatory for radioactive effluents. These systems shall be effectively and carefully maintained to prevent contamination and exposure of personnel to the radioactive waste both within and outside the facility.
- 3.3 Sinks shall be excluded from aseptic areas. Any sink installed in other clean areas shall be of suitable material and be regularly sanitized. Adequate precautions shall be taken to avoid contamination of the drainage system with radioactive effluents.
- 3.4 Lighting, heating, ventilation and, if necessary, air-conditioning shall be designed to maintain a satisfactory temperature and relative humidity to ensure the comfort of personnel working in protective clothing. Buildings shall be in a good state of repair. The condition of the buildings shall be reviewed regularly and repairs carried out when and where necessary. Special care shall be exercised to ensure that building repair or maintenance operations do not compromise products. Premises shall provide sufficient space for the operations to be carried out, allowing an efficient flow of work and effective communication and supervision. All buildings and rooms shall be clean, sanitary and free from radioactive contamination.

- 3.5 Ventilation of radiopharmaceutical production facilities shall meet the requirement to prevent the contamination of products and the exposure of working personnel to radioactivity. Suitable pressure and airflow patterns shall be maintained by appropriate isolation/enveloping methods. Air handling systems for both radioactive and non-radioactive areas shall be fitted with alarms so that the working personnel in the laboratory are warned of any failure of these systems.
- 3.6 Dedicated facilities and equipment shall be used for the manufacture of any radiopharmaceutical product derived from human blood or plasma. Autoclaves used in production areas for radio-pharmaceuticals may be placed behind a lead shield to minimize the radiation exposure of the operators. Such autoclaves shall be checked for contamination immediately after use to minimize the possibility of cross-contamination by radioactivity of the products in the next autoclave cycles.
- 3.7 All containers of radiopharmaceutical substances, regardless of the stage of manufacture, shall be identified by securely attached labels. Cross-contamination shall be prevented by the adoption of some or all of the following measures:
- (i) processing and filling in segregated areas;
 - (ii) avoiding the manufacture of different products at the same time, unless they are effectively segregated;
 - (iii) containing material transfer by means of airlocks, air extraction, changing clothes and careful washing and decontamination of equipment;
 - (iv) protecting against the risks of contamination caused by recirculation of untreated air, or by accidental re-entry of extracted air;
 - (v) using “closed systems” of manufacture;
 - (vi) taking care to prevent aerosol formation;
 - (vii) using sterilized containers.
- 3.8 Positive pressure areas shall be used to process sterile products. In general, any radioactivity shall be handled within specifically designed areas maintained under negative pressures. The production of sterile radioactive products shall therefore be carried out under negative pressure surrounded by a positive pressure zone ensuring that appropriate air quality requirements are met.
- 3.9 Separate air-handling units shall be used for radioactive and non-radioactive areas. Air from operations involving radioactivity shall be exhausted through appropriate filters that are regularly checked for performance.
- 3.10 Pipework, valves and vent filters shall be properly designed to facilitate validated cleaning and decontamination.

4. Production

- 4.1 Standard operating procedures (SOPs) must be available for all operating procedures and shall be regularly reviewed and kept up to date for all manufacturing operations. All entries on batch records shall be initiated by the operator and independently checked by another operator or supervisor.
- 4.2 Specifications for starting materials shall include details of their source, origin and (where applicable) method of manufacture and of the controls used to ensure their suitability for use. Release of a finished product shall be conditional on satisfactory results being obtained in the tests on starting materials.

- 4.3 Careful consideration shall be given to the validation of sterilization methods.
- 4.4 A wide variety of equipment is used in the preparation of radiopharmaceuticals. Equipment for chromatography shall, in general, be dedicated to the preparation and purification of one or several products labelled with the same radionuclide to avoid radioactive cross-contamination. The life span of columns shall be defined. Great care shall be taken in cleaning, sterilizing and operating freeze-drying equipment used for the preparation of kits.
- 4.5 A list of critical equipment shall be drawn up, including any equipment such as a balance, pyrogen oven, dose calibrator, sterilizing filter, etc., where an error in the reading or function could potentially cause harm to the patient being given the final product. These devices shall be calibrated or tested at regular intervals and shall be checked daily or before production is started. The results of these tests shall be included in the daily production records.
- 4.6 Specific equipment for radioactive measurements may be required as well as radioactive reference standards. For the measurement of very short half-lives, national central laboratories shall be contacted to calibrate the apparatus. Where this is not possible, alternative approaches, such as documented procedures, may be used.
- 4.7 In the case of labelling kits, freeze drying shall be carried out as an aseptic procedure. If an inert gas such as nitrogen is used to fill vials, it must be filtered to remove possible microbial contamination.
- 4.8 The dispensing, packaging and transportation of radiopharmaceuticals shall comply with the relevant national regulations.

5. Labelling

- 5.1 All products shall be clearly identified by labels, which must remain permanently attached to the containers under all storage conditions. An area of the container shall be left uncovered to allow inspection of the contents. If the final container is not suitable for labelling, the label shall appear on its package.
- 5.2 The labels of radiopharmaceuticals shall comply with the requirements specified in Rule 96 of the Drugs & Cosmetics Rules.
- 5.3 The label on the container shall show:
- (a) the name of the drug product and/or the product identification code;
 - (b) the name of the radionuclide;
 - (c) the name of the manufacturer or the company and/or the person responsible for placing the drug on the market;
 - (d) the radioactivity per unit dose:
 - (i) for liquid preparations, the total radioactivity in the container, or the radioactive concentration per millilitre, at a stated date and, if necessary, hour, and the volume of liquid in the container;
 - (ii) for solid preparations, such as freeze dried preparations, the total radioactivity at a stated date and, if necessary, hour;
 - (iii) for capsules, the radioactivity of each capsule at a stated date and, if necessary, hour, and the number of capsules in the container;
 - (iv) where relevant, the international symbol for radioactivity.

5.4 The label on the package shall state:

- (a) the qualitative and quantitative composition;
- (b) the radioactive isotopes and the amount of radioactivity at the time of dispatch;
- (c) the route of administration;
- (d) the expiry date;
- (e) any special storage conditions;
- (f) mandatory information related to transport regulations for radioactive materials.

5.5 The leaflet in the package shall contain the specific product information and indications for use. This information is especially important for preparation kits (cold kits), and shall include:

- (a) the name of the product and a description of its use;
- (b) the contents of the kit;
- (c) the identification and quality requirements concerning the radio labelling materials that can be used to prepare the radiopharmaceutical, namely:
 - (i) the directions for preparing the radiopharmaceutical, including the range of activity and the volume, together with a statement of the storage requirements for the prepared radiopharmaceutical;
 - (ii) a statement of the shelf-life of the prepared radio pharmaceutical;
 - (iii) the indications and contraindications (pregnancy, children, drug reactions, etc.) in respect of the prepared radiopharmaceutical;
 - (iv) warnings and precautions in respect of the components and the prepared radiopharmaceutical, including radiation safety aspects;
 - (v) where applicable, the pharmacology and toxicology of the prepared radiopharmaceutical, including the route of elimination and the effective half-life;
 - (vi) the radiation dose that a patient will receive from the prepared radiopharmaceutical;
 - (vii) the precautions to be taken by users and patients during the preparation and administration of the product and the special precautions for the disposal of the container and any unconsumed portions;
 - (viii) a statement of the recommended use of the prepared radio-pharmaceutical and the recommended dosage;
 - (ix) a statement of the route of administration of the prepared radiopharmaceutical;
 - (x) if appropriate for particular kits (i.e. those subject to variability beyond the recommended limits), the methods and specifications needed to check radiochemical purity.

6. Production and distribution records

6.1 The processing records of regular production batches must provide a complete account of the manufacturing history of each batch of a radiopharmaceutical, showing that it has been manufactured, tested, dispensed into containers and distributed in accordance with the written procedures.

6.2 Separate records for the receipt, storage, use and disposal of radioactive materials shall be maintained in accordance with radiation protection regulations.

6.3 Distribution records shall be kept. Since the return of radioactive products is not practical, the purpose of recall procedures for such products is to prevent their use rather than an actual return.

7. Quality assurance and quality control

7.1 Radiopharmaceuticals are nearly always used before all quality control testing (e.g. tests for sterility, endotoxin, radionuclidic purity, etc.) has been completed. The implementation of and compliance with the quality assurance programme are therefore essential.

7.2 Quality assurance and/or quality control shall have the following principal responsibilities:

- (a) the preparation of detailed instructions for each test and analysis;
- (b) ensuring the adequate identification and segregation of test samples to avoid mix-ups and cross-contamination;
- (c) ensuring that environmental monitoring and equipment and process validation are conducted as appropriate for evaluating the adequacy of the manufacturing conditions;
- (d) the release or rejection of starting materials and intermediate products;
- (e) the release or rejection of packaging and labelling materials;
- (f) the release or rejection of each batch of finished preparation;
- (g) the evaluation of the adequacy of the conditions under which the starting materials, intermediate products and finished radiopharmaceutical preparations are stored;
- (h) the evaluation of the quality and stability of the finished products and, when necessary, of the starting materials and intermediate products;
- (i) the establishment of expiry dates on the basis of the validity period related to specified storage conditions;
- (j) the establishment and revision of the control procedures and specifications;
- (k) assuming the responsibility for retaining samples of radiopharmaceutical products;
- (l) assuming the responsibility for keeping adequate records of the distribution of the radiopharmaceutical products.

7.3 Whenever the size of the establishment permits, quality assurance and quality control duties shall be organized in separate groups. Quality assurance shall also include the monitoring and validation of the production process.

7.4 A manufacturer's quality control laboratory shall be separated from the production area. The control laboratory shall be designed, equipped and of such a size as to be a self-contained entity, with adequate provision for the storage of documents and samples, the preparation of records and the performance of the necessary tests.

7.5 The performance of all qualitative and quantitative tests mentioned in the specifications for the starting materials may be replaced by a system of certificates issued by the supplier of these materials, provided that:

- (a) there is a history of reliable production;

(b) the producer or supplier is regularly audited;

(c) at least one specific identity test is conducted by the manufacturer of the finished radiopharmaceutical.

7.6 Samples of the intermediate and final products shall be retained in sufficient amounts and under appropriate storage conditions to allow repeated testing or verification of a batch control. These samples shall be kept for an appropriate period in accordance with the shelf-lives of the radioactive components concerned. However, this may sometimes not be applicable, e.g. for radiopharmaceuticals with a short half-life.

7.7 Sampling procedures may be adapted to the purpose of the sampling, the type of controls being applied, and the nature of the material being sampled (e.g. a small batch size and/or its radioactive content). The procedure shall be described in a written protocol.

PART VI

Specific Requirements for Phytopharmaceuticals

This part shall apply to phytopharmaceutical drugs as defined under clause (eb) of rule 2 of Drugs and Cosmetics Rules, 1945 in addition to other relevant parts of this Schedule based on the dosage form.

Note: Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles as given in Part I of this Schedule shall be complied for the manufacture of Phytopharmaceuticals. In addition to these requirements, the following specific requirements shall also be followed, namely:-

1. General

1.1 Unlike conventional pharmaceutical products, which are usually produced from synthetic materials by means of reproducible manufacturing techniques and procedures, phytopharmaceuticals are prepared from materials of plant origin, which are often obtained from varied geographical and/or commercial sources. As a result it may not always be possible to ascertain the conditions to which they may have been subjected. In addition, they may vary in composition and properties. Furthermore, the procedures and techniques used in the manufacture and quality control of phytopharmaceuticals are often substantially different from those employed for conventional pharmaceutical products.

1.2 Because of the inherent complexity of naturally grown medicinal plants and the often variable nature of cultivated ones, the examples of contamination with toxic medicinal plants and/or plant parts and the number and small quantity of defined active ingredients, the production and primary processing has a direct influence on the quality of Phytopharmaceuticals. For this reason, application of GMPs in the manufacture of Phytopharmaceuticals is an essential tool to assure their quality.

2. Quality assurance in the manufacture of Phytopharmaceuticals

2.1 In addition to the use of modern analytical techniques (especially High Performance Thin-Layer Chromatography (HPTLC), Gas Chromatography (GC), High Performance Liquid Chromatography (HPLC), Capillary Electrophoresis (CE), Mass Spectrometry (MS) and Atomic Absorption (AA) to characterize phytopharmaceuticals, quality assurance also requires the control of starting materials, storage and processing. For this reason, an appropriate quality assurance system shall be applied in the manufacture of phytopharmaceuticals.

3. Good manufacturing practice for Phytopharmaceuticals

- 3.1 The general principles of GMP are set out in the Part I of this Schedule. Cultivation and collection of medicinal plants, as the starting materials for phytopharmaceuticals, are not covered by this document. The first critical step of their production where the application of GMP starts shall be clearly designated. This is of particular importance for those products which consist solely of comminuted or powdered plant materials.

4. Sanitation and hygiene

- 4.1 Because of their origin, plant materials may contain microbiological contaminants. Furthermore, during the course of harvesting and processing, phytopharmaceuticals that may be especially prone to microbiological contamination are produced. To avoid alterations and to reduce contamination in general, a high level of sanitation and hygiene during manufacture is necessary.
- 4.2 Water supply to the manufacturing unit shall be monitored, and, if necessary treated appropriately to ensure consistency of quality.
- 4.3 Waste from the manufacturing unit shall be disposed of regularly so as to maintain a high standard of hygiene in the manufacturing area. Clearly marked waste bins shall be available, emptied and cleaned as needed, but at least daily.

5. Qualification and validation

- 5.1 Qualification of critical equipment, process validation and change control are particularly important in the production of Phytopharmaceuticals with unknown therapeutically active constituents. In this case, the reproducibility of the production process is the main means for ensuring consistency of quality, efficacy and safety between batches.
- 5.2 The written procedure shall specify critical process steps and factors (such as extraction time, temperature and solvent purity) and acceptance criteria, as well as the type of validation to be conducted (e.g. retrospective, prospective or concurrent) and the number of process runs.
- 5.3 A formal change control system shall be established to evaluate the potential effects of any changes on the quality of the Phytopharmaceuticals, particularly content of the active ingredients. Scientific judgement shall be used to determine which additional testing and validation studies are appropriate to justify a change in a validated process.

6. Complaints

- 6.1 The person responsible for handling complaints and deciding on the measures to be taken to deal with them shall have appropriate training and/or experience in the specific features of the quality control of Phytopharmaceuticals.
- 6.2 There are basically two types of complaint, product quality complaints and adverse reactions/events.
- 6.3 The first type of complaint may be caused by problems such as faulty manufacture, product defects or deterioration as well as, particular to Phytopharmaceuticals, adulteration of the plant material. These complaints shall be recorded in detail and the causes thoroughly investigated (e.g. by comparison with the reference samples kept from the same batch). There shall also be written procedures to describe the action to be taken.

6.4 To address the second type of complaint, reports of any adverse reaction/event shall be entered in a separate register. An investigation shall be conducted to find out whether the adverse reaction/event is due to a quality problem and whether such reactions/events have already been reported in the literature or whether it is a new observation. In either case, complaint records shall be reviewed regularly to detect any specific or recurring problems requiring special attention and possible recall of marketed products.

6.5 The licensing authority shall be kept informed of any complaints leading to a recall or restriction on supply and the records shall be available for inspection.

7. Product recalls

7.1 In case of quality failures or serious adverse events of life threatening situations the products shall be recalled in prompt and effective manner up to the retailers' levels. There shall be a Standard Operating Procedure (SOP) for storage of recalled Phytopharmaceuticals in a secure segregated area.

8. Contract production and analysis

8.1 The contract partner shall have adequate premises and equipment for the production of Phytopharmaceuticals according to GMP. Validated methods shall be applied for cleaning the equipment and premises carefully before using them to produce different plant medicinal, food or cosmetic products. In the case of raw materials used for producing food, it is realistic to require manufacturing departments to be separated from those where the plant raw material will be cut or powdered for use in the preparation of drugs.

8.2 Technical aspects of the contract shall be drawn up by competent persons suitably knowledgeable on the specific characteristics of Phytopharmaceuticals, including their production and quality control testing.

9. Self-inspection

9.1 At least one member of the self-inspection team shall possess a thorough knowledge of Phytopharmaceuticals.

10. Personnel

10.1 The release of phytopharmaceuticals shall be authorized by a person who has been trained in the specific features of the processing and quality control of plant materials, plant preparations and finished herbal products.

10.2 Personnel dealing with the production and quality control of Phytopharmaceuticals shall have adequate qualification and training in the specific issues relevant to Phytopharmaceuticals.

11. Training

11.1 The personnel shall have adequate training in appropriate fields such as pharmaceutical technology, taxonomic botany, phytochemistry, pharmacognosy, hygiene, microbiology and related subjects (such as traditional use of Phytopharmaceuticals).

11.2 Training records shall be maintained and periodic assessments of the effectiveness of training programmes shall be made.

12. Personal hygiene

12.1 Personnel entrusted with the handling of plant materials, plant preparations and finished plant products shall be required to have a high degree of personal hygiene and to have received adequate training

in maintaining appropriate standards of hygiene. The personnel shall not work if they have infectious diseases or skin diseases. Written procedures listing the basic hygiene requirements shall be made available.

- 12.2 Personnel must be protected from contact with toxic irritants and potentially allergenic plant materials by means of adequate protective clothing. They shall wear suitable gloves, caps, masks, work suits and shoes throughout the whole procedure from plant processing to product manufacture.

13. Premises

- 13.1 As a general principle, premises shall be designed, located, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out according to good manufacturing practices for pharmaceutical products as given in part I of this schedule.
- 13.2 Because of their potential for degradation and infestation with certain pests as well as their sensitivity to microbiological contamination, production, and particularly storage, of plant materials and plant preparations assume special importance.

13.3 Storage areas

- 13.3.1 Storage areas shall be well organized and tidy. Special attention shall be paid to cleanliness and good maintenance. Any accidental spillage shall be cleaned up immediately using methods that minimize the risk of cross- contamination of other materials, and shall be reported.
- 13.3.2 The set-up of storage areas depends on the type of materials stored. The areas shall be well labelled and materials stored in such a way as to avoid any risk of cross-contamination. An area shall be identified for the quarantine of all incoming plant materials.
- 13.3.3 Storage areas shall be laid out to permit effective and orderly segregation of the various categories of materials stored, and to allow rotation of stock. Different plant materials shall be stored in separate areas.
- 13.3.4 To protect the stored material, and reduce the risk of pest attacks, the duration of storage of any plant material in unpacked form shall be kept to a minimum.
- 13.3.5 Incoming fresh plant materials shall be processed, unless specified otherwise, as soon as possible. If appropriate, they shall be stored between 2 °C and 8 °C, whereas frozen materials shall be stored below -18 °C.
- 13.3.6 Where materials are stored in bulk, to reduce the risk of mould formation or fermentation it is advisable to store them in aerated rooms or containers using natural or mechanical aeration and ventilation. These areas shall also be equipped in such a way as to protect against the entry of insects or animals, especially rodents. Effective measures shall be taken to limit the spread of animals and microorganisms brought in with the plant material and to prevent cross-contamination.
- 13.3.7 Plant materials, even when stored in fibre drums, bags or boxes, shall be stored off the floor and suitably spaced to permit cleaning and inspection.

13.3.8 The storage of plants, extracts, tinctures and other preparations may require special conditions of humidity and temperature or protection from light; appropriate steps shall be taken to ensure that these conditions are provided, maintained, monitored and recorded.

13.3.9 Plant materials, including raw plant materials, shall be kept in a dry area protected from moisture and processed following the principle of “first in, first out” (FIFO).

13.4 Production areas

13.4.1 Production areas shall comply with the general requirements of good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles (see part I). As a rule, campaign work in their processing is necessary. However, if feasible, the use of dedicated premises is encouraged. Moreover, the special nature of the production of Phytopharmaceuticals requires that particular attention be given to processing products that generate dust. When heating or boiling of the materials is necessary, a suitable air exhaust mechanism shall be employed to prevent accumulation of fumes and vapours.

13.4.2 To facilitate cleaning and to avoid cross-contamination, adequate precautions shall be taken during the sampling, weighing, mixing and processing of medicinal plants, e.g. by use of dust extraction and air-handling systems to achieve the desired differential pressure and net airflow.

14. Equipment

14.1 Processing of plant materials may generate dust or material which is susceptible to pest-infestation or microbiological contamination and cross- contamination. Effective cleaning of the equipment is therefore particularly important.

14.2 Vacuum or wet-cleaning methods are preferred. If wet-cleaning is done, the equipment shall be dried immediately after cleaning to prevent the growth of microorganisms. Cleaning with compressed air and brushes shall be done with care and avoided if possible, as these methods increase the risk of product contamination.

14.3 Non-wooden equipment shall be used unless tradition demands wooden material. Where it is necessary to use traditional equipment (such as wooden implements, clay pots, pallets, hoppers, etc.), this shall be dedicated, unless otherwise justified. When such equipment is used, it is advisable that it does not come into direct contact with chemicals or contaminated material. If the use of wooden equipment is unavoidable, special consideration must be given to its cleaning as wooden materials may retain odours, be easily discoloured and are easily contaminated.

15. Materials

15.1 All incoming plant materials shall be quarantined and stored under appropriate conditions that take into account the degradability of plant materials and plant preparations.

15.2 Only permitted substances shall be used for fumigation, and allowable limits for their residues together with specifications for the apparatus used shall be set.

16. Reference samples and standards

The reference standard for a phytopharmaceuticals may be a botanical sample of the plant material; a sample of the plant preparation, e.g. Extract; or a chemically defined substance, e.g. a known active constituent, a marker

substance or a known impurity. The reference standard shall be of a quality appropriate to its purpose. If the phytopharmaceuticals is not described in a recognized pharmacopoeia, a herbarium sample of the flowering or fruiting top of the whole medicinal plant or part of the medicinal plant (e.g. if the whole medicinal plant is a tree) shall be available. All reference standards shall be stored under appropriate conditions to prevent degradation. Their expiry and/or revalidation date shall be determined and indicated.

17. Documentation

The general principles for documentation are set out in the good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles (see Part I).

18. Specifications

18.1 The specifications for starting materials, for plant preparations and finished phytopharmaceutical are primarily intended to define the quality rather than to establish full characterization, and shall focus on those characteristics found to be useful in ensuring safety and efficacy. Consistent quality for Phytopharmaceuticals (finished products) can only be assured if the starting plant materials are defined in a rigorous and detailed manner. In some cases more detailed information may be needed on aspects of collection or agricultural production. For instance, the selection of seeds, conditions of cultivation and harvesting are important aspects in producing a reproducible quality of Phytopharmaceuticals. Their characterization (which also includes a detailed evaluation of the botanical and phytochemical aspects of the medicinal plant, manufacture of the herbal preparation and the finished herbal product) is therefore essential to allow the establishment of specifications which are both comprehensive and relevant. The specifications for plant materials shall as far as possible include, as a minimum, the following information:

18.1.1 Plant materials

18.1.1.1 The family and botanical name of the plant used according to the binomial system (genus, species, variety and the authority, i.e. the reference to the originator of the classification, e.g. Linnaeus).

18.1.1.2 Details of the source of the plant, such as country and/or region (also collected from the wild and, where applicable, method of cultivation, dates and conditions of harvesting (e.g. whether there was extreme weather), collection procedures, collection area, and brand, quantity and date of pesticide application, as per the WHO Guidelines on good agricultural and collection practices.

18.1.1.3 Whether the whole plant or only a part is used. In the latter case, which part of the plant is used and its state, e.g. whole or reduced. For dried plant material, the drying system shall be specified, if applicable.

18.1.1.4 A description of the plant material based on visual (macroscopic) and/or microscopic examination.

18.1.2 Suitable identity tests including, where appropriate, identification tests (such as TLC or other chromatographic fingerprint) for known active ingredients or markers. A reference sample shall be available for identification purposes.

18.1.3 Details of the assay, where appropriate, of active constituents or markers.

- 18.1.4 Limit tests such as dry residue of liquids, ash value (total ash, and ash insoluble in hydrochloric acid), water-soluble extractives, moisture/water content and loss on drying (taking into account the presence of essential oils if any).
- 18.1.5 Suitable methods for the determination of possible pesticide contamination and the acceptable limits for such contamination in plant materials or plant preparations used in the manufacture of Phytopharmaceuticals.
- 18.1.6 Tests for toxic metals and for likely contaminants, foreign materials and adulterants.
- 18.1.7 Tests for fungal and/or microbiological contamination, fumigant residues (if applicable), mycotoxins (aflatoxins), pest-infestations, radioactivity and their acceptable limits.
- 18.1.8 Other appropriate tests (e.g. particle size, swelling index and residual solvents in herbal preparations and biological fingerprints such as induced fluorescent markers).
- 18.1.9 Specifications for starting materials (and also of primary or printed packaging materials) shall include, if applicable, reference to a pharmacopoeial monograph.
- 18.1.10 If the plant material for processing does not comply with its quality specifications, the norms that apply for its rejection, and to storage and disposal of the rejected plant material, shall be included.
- 18.1.11 Qualitative and quantitative information on the active ingredients or constituents with known therapeutic activity in plant materials and plant preparations shall be given as described in subsection 23.5 (Packaging materials and labelling).

19. Finished phytopharmaceuticals

- 19.1 Tests for microbiological contamination and tests for other toxicants.
- 19.2 Uniformity of weight (e.g. for tablets, single-dose powders, suppositories, capsules and powder in sachets), disintegration time (for tablets, capsules, suppositories and pills), hardness and friability (for example, uncoated tablets), viscosity (for internal and external fluids), consistency (semisolid preparations), and dissolution (tablets or capsules), if applicable.
- 19.3 Physical appearance such as colour, odour, form, shape, size and texture.
- 19.4 Loss on drying, or water content.
- 19.5 Identity tests, qualitative determination of relevant substances of the plants (e.g. fingerprint chromatograms).
- 19.6 Quantification of relevant active ingredients, if they have been identified, and the analytical methods that are available.
- 19.7 Limit tests for residual solvents
- 19.8 Other specifications as per the general monograph under the Indian Pharmacopeia for the applicable dosage forms.
- 19.9 The control tests and specifications for the finished herbal product shall be such as to allow the qualitative and quantitative determination of the main active constituents. If the therapeutic activity of constituents is known, these constituents shall be indicated in the documentation. If such substances are not known (e.g. because they are part of a complex mixture), the constituents useful for assessing the quality shall be identified as markers. In both cases, the assay (i.e. quantitative determination) specifications shall be

defined. When the therapeutic activity of the constituents cannot be determined quantitatively, specifications shall be based on the determination of markers.

19.10 If either the final product or the herbal preparation contains several plant materials and a quantitative determination of each active ingredient is not feasible, the mixture of several active ingredients may be determined. The need for such a procedure shall be justified.

19.11 The concept of different acceptance criteria for release versus shelf-life specifications applies to finished herbal drugs only and not to plant materials and plant preparations. Adequate retest periods shall be established for the latter. Examples where this may be applicable include assay and impurity (degradation product) levels.

20. Plant preparations

The specifications of plant preparations consist, depending on the preparation in question, of the relevant items of the specifications for plant materials or for finished herbal products as outlined above.

21. Processing instructions

21.1 The processing instructions shall describe the different operations to be performed on the plant material, such as drying, crushing, milling and sifting. They shall also include the time and, if applicable, temperatures required in the drying process, and the methods to be used to control fragment or particle size. Instructions on removing foreign matter and other unwanted materials shall also be given.

21.2 The drying conditions chosen shall be appropriate to the type of plant material processed. These depend on both the character of the active ingredients (e.g. essential oils) and the type of plant part collected (e.g. root, leaf or flower). Drying by direct exposure to sunlight, if not specifically contraindicated, is possible, but drying on the ground shall be avoided. If the plant shall be processed fresh, without drying, the reasons and criteria determining the use of fresh material shall be stated.

21.3 For the production of processed extracts, the instructions shall specify details of any vehicle or solvent that may be used, the durations and temperatures needed for extraction, and any concentration stages and methods that may be required.

21.4 The permissible environmental conditions e.g. temperature, humidity and standard of cleanliness, shall be stated.

21.5 Any treatment, such as fumigation, used to reduce fungal or microbiological contamination or other infestation, together with methods of determining the extent of such contamination and potential residues, shall be documented. Instructions on the conduct of such procedures shall be available and shall include details of the process, tests and allowable limits for residues together with specifications for apparatus used.

21.6 Steps in the processes of blending and adjustment to reach defined contents of pharmacologically active constituents shall be clearly documented.

21.7 The rules that apply to the disposal of spent plant material after processing shall also be elaborated.

22. Good practices in production

22.1 To ensure not only the quality, but also the safety and efficacy of complex products of biological origin such as Phytopharmaceuticals, it is essential that the steps in their production are clearly defined.

22.2 Selection of the first production step covered by these guidelines,-

22.2.1 For medicinal plants which are either cultivated or collected from the wild, and which may be used in crude form or subjected to simple processing techniques (such as cutting or comminuting) the first critical step of their production, i.e. where the application of these guidelines starts, shall be clearly designated. The rationale for this designation shall be stated and documented. Guidance is provided below. However, for processes such as extraction, fermentation and purification, this rationale shall be established on a case by case basis.

- (a) Collection/cultivation and/or harvesting of medicinal plants shall follow other relevant guidance.
- (b) Generally, postharvest processing including primary cutting is (or shall be) covered by Good Agricultural Practices guidelines GAP. If further comminuting is carried out in the manufacturing processing, it shall be covered by GMP, or by present guidelines. If cutting and comminuting considerably reduce the probability of detection of adulteration or mix-up of plant materials, application of present guidelines may be extended to encompass these steps.
- (c) When the active ingredient, consists exclusively of comminuted or powdered herbs, application of present guidelines starts at the physical processing following primary cutting and comminuting, and includes packaging.
- (d) When herbal extracts are used, the principles of present guidelines shall apply to any production step following postharvest processing.
- (e) In the case of finished plant products manufactured by fermentation, application of GMP shall cover any production step following primary cutting and comminuting. Particular attention shall be given to the introduction of cells from a cell bank into the fermentation process.

22.3 General considerations

23.3.1 Materials shall be handled in a fashion that is not detrimental to the product. On arrival at the processing facility, the plant material shall be promptly unloaded and unpacked. During this operation, the plant material shall not come into direct contact with the soil. Moreover, it shall not be exposed directly to the sun (except in cases where this is a specific requirement, e.g. sun-drying) and it shall be protected from rain and microbiological contamination.

23.3.2 Attention shall be paid to “classification” of clean area requirements taking into account the possible high degree of initial microbial contamination of plant materials. Classification of premises as applied to sites for the production of other pharmaceutical substances may not be applicable to processing of plant materials. Specific and detailed requirements shall be developed to cover microbial contamination of equipment, air, surfaces and personnel, and also for rest rooms, utilities, ancillary and supporting systems (e.g. water and compressed air).

23.3.3 Care shall be taken to choose cleaning methods appropriate to the characteristics of the plant materials being processed. Washing dried plant materials with water is generally inappropriate. When it is necessary to clean them, an air duster or air shower shall be employed. In cases when immersion of plant materials in water or other appropriate agents (such as disinfectants) for

cleaning is unavoidable (e.g. to eliminate suspected coliform bacteria), it shall be kept to a minimum.

- 23.3.4 The presence of plant materials from different species and varieties, or different plant parts shall be controlled during the entire production process to avoid contamination, unless it is assured that these materials are equivalent.
- 23.3.5 If time limits are specified in the master production instructions, these limits shall not be exceeded, to ensure the quality of intermediates and finished products. The less is known about the constituents responsible for the therapeutic activity, the more strictly this rule shall be obeyed. Such time limits, however, may be inappropriate when processing to achieve a target value (e.g. drying to a predetermined specification) because completion of processing steps is determined by in-process sampling and testing.

22.4 Mixing of batches and blending

- 22.4.1 Phytopharmaceutical drugs with constituents of known therapeutic activity are often standardized (i.e. adjusted to a defined content of such constituents). The methods used to achieve such standardization shall be documented. If another substance is added for these purposes, it is necessary to specify, as a range, the quantity that may be added. Blending different batches of a specific plant material (e.g. before extraction) or by mixing different lots of similar plant preparations may also be acceptable. Records shall be maintained to ensure traceability. The blending process shall be adequately controlled and documented and the blended batch shall be tested for conformity with established specifications where appropriate.
- 22.4.2 Batches shall be mixed only if it can be guaranteed that the mixture will be homogeneous. Such processes shall be well documented.
- 22.4.3 Out-of-specification batches of herbal drugs shall not be blended with other batches for the purpose of meeting specifications, except for standardization of the content of constituents with known pharmaceutical therapeutic effect. Every batch incorporated into the blend shall have been manufactured using an established process and shall have been individually tested and found to meet appropriate specifications prior to blending.
- 22.4.4 Where particular physical attributes of the material are critical, blending operations shall be validated to show uniformity of the combined batch. Validation shall include testing of critical attributes (e.g. particle size distribution, bulk density and tap density) that may be affected by the blending process.
- 22.4.5 The expiry date of the blended batch shall be chosen according to the date of manufacture of the oldest batch in the blend.

23. Good practices in quality control

23.1 General

- 23.1.1 The personnel of quality control units shall have the necessary expertise in Phytopharmaceuticals to enable them to carry out identification tests and recognize adulteration, the presence of fungal growth or infestations and lack of uniformity in a consignment of plant materials.

- 23.1.2 The quality control of the plant material, plant preparations and finished plant products shall establish their quality, but does not imply the control of every single constituent.

23.2 Sampling

Because plant materials are an aggregate of individual plants and/or different parts of the same plant and thus have an element of heterogeneity, sampling shall be carried out with special care by personnel with the necessary expertise.

23.3 Testing

- 23.3.1 The identity and quality of plant material, plant preparations and of finished herbal products shall be tested.
- 23.3.2 Plant material, plant preparations (including extracts) and finished products can be categorized as follows:
- (a) the active constituents are identified, and may be quantified as such;
 - (b) the main group of components which contribute to the activity (i.e. the constituents with known therapeutic activity) are known and can be quantified as a total (e.g. essential oils) or calculated using a representative substance belonging to the group (e.g. flavonoids);
 - (c) the former is not identified and/or not quantifiable, but marker substances are;
 - (d) others, where quantification (i.e. specification for a certain quantity of a constituent) is not applicable or feasible.
- 23.3.3 Identification methods may be based on:
- Physical and, if applicable, macroscopic (organoleptic) and microscopic tests;
 - chromatographic procedures (TLC, HPLC, HPTLC or Gas Liquid Chromatography (GLC)), spectrometric techniques (ultraviolet-visible (UV-VIS), IR, Nuclear Magnetic Resonance (NMR), MS); and/or
 - chemical reactions.
- 23.3.4 The identification test methods shall be specific for the plant material, preparation or finished product and ideally shall be capable of discriminating between the required plant material and potential substitutes or adulterants that are likely to occur. The identification methods used for groups (a) and (b) shall be capable of detecting the said active ingredients and at least the main ingredients shall be stated on the label. For group (c), the analytical procedure shall be based on characteristic constituents, if any.
- 23.3.5 Reference samples of plant materials shall be made available for use in comparative tests, e.g. visual and microscopic examination and chromatography.
- 23.3.6 Quantitative determination of known active components for members of groups (a) and (b) and of markers for members of group (c) is necessary.

- 23.3.7 The development and execution of quality control methods for plant materials, preparations and the finished products shall be in line with subsection 15.1 (Specifications). Tests and quality requirements that are characteristic of the given analyte shall be selected.
- 23.3.8 Particularly for plant materials in group (d) and for finished products containing such materials, characteristic chromatograms (and/or fingerprint chromatograms) may be applicable. Using these methods may ensure that the main constituents can be easily followed throughout the production process. Caution is necessary, however, for every delivery of plant materials and every batch of plant preparations (including extracts) will have slightly different chromatograms/fingerprints resulting from differences in chemical compositions caused by intrinsic or extrinsic factors.

23.4 Stability studies

- 23.4.1 If the expiry date for a plant material or phytopharmaceutical preparation is given, some stability data to support the proposed shelf-life under the specified storage conditions shall be available. Stability data are always required to support the shelf-life proposed for the finished products. (guidance document reference)
- 23.4.2 Finished phytopharmaceutical products may contain several plant materials or plant preparations, and it is often not feasible to determine the stability of each active ingredient. Moreover, because the plant material, in its entirety, is regarded as the active ingredient, a mere determination of the stability of the constituents with known therapeutic activity will not usually be sufficient. Chromatography allows tracing of changes which may occur during storage of a complex mixture of biologically active substances contained in plant materials. It shall be shown, as far as possible, e.g. by comparisons of appropriate characteristics/fingerprint chromatograms, that the identified active ingredient (if any) and other substances present in the plant material or finished product are likewise stable and that their content as a proportion of the whole remains within the defined limits.
- 23.4.3 The fingerprint methods used for the stability studies shall be as similar as possible to those used for quality control purposes.
- 23.4.4 For identified active ingredients, constituents with known therapeutic activity and markers, widely used general methods of assay, and physical and sensory or other appropriate tests may be applied.
- 23.4.5 To determine the shelf-life of finished products, strong emphasis shall also be placed on other tests in subsection 18 (Specifications), such as moisture content, microbial contamination and general dosage form control tests.
- 23.4.6 The stability of preservatives and stabilizers shall be monitored. When these are not used, alternative tests shall be done to ensure that the product is self-preserving over its shelf life.
- 23.4.7 Samples used for stability studies shall be stored in the containers intended for marketing.
- 23.4.8 Normally the first three commercial production batches shall be included in the stability monitoring programme to confirm the expiry date.

However, where data from previous studies, including pilot batches, show that the product is expected to remain stable for at least two years, fewer than three batches can be used. The testing

frequency depends on the characteristics of the herbal medicinal products and shall be determined on a case-by-case basis.

- 23.4.9 The protocol for on-going stability studies shall be documented. This would normally involve one batch per year being included in a stability monitoring programme.

23.5 Packaging materials and labelling

- 23.5.1 All packaging materials, such as bottles and other materials shall be stored properly. Controls on the issue and use of these packaging materials shall be adequate to ensure that incorrect labels and cartons are not used.

- 23.5.2 All containers and closures shall be thoroughly cleaned and dried before being used to pack the products.

- 23.5.3 There shall be adequate information on the label (or the package insert) to inform the users of the composition of the product (in addition to the brand name, if any), indications or actions, directions for use, cautions and adverse reactions if any, and the expiry date.

- 23.5.4 Finished plant products may contain several plant materials and/or plant preparations. Unless otherwise fully justified, the full quantitative composition of the herbal ingredients shall be stated on the product label. If this is not possible, at least the main ingredients shall be stated on the label while the full qualitative composition could appear on the package insert.

- 23.5.5 The qualitative and quantitative particulars of the active ingredients in plant materials and plant preparations shall be expressed in the following ways:

- 23.5.5.1 For plant materials and plant preparations consisting of comminuted or powdered plant materials:

- a. the quantity of the plant material must be stated or, if constituents with known therapeutic activity are unidentified, the quantity of the plant material/herbal preparation shall be stated; or
- b. the quantity of the plant material/herbal preparation shall be given as a range, corresponding to a defined quantity of constituents with known therapeutic activity.

- 23.5.5.2 For plant preparations produced by steps, which exceed comminution, the nature and concentration of the solvent and the physical state of the extract shall be given. Furthermore, the following shall be indicated:

- a. the equivalent quantity or the ratio of a phytopharmaceutical material to phytopharmaceutical preparation must be stated if therapeutic activity of the constituents is unknown (this does not apply to fatty or essential oils); or
- b. if the therapeutic activity of the constituents is known, the quantity of the phytopharmaceutical preparation may be given as a range, corresponding to a defined quantity of the constituents with known therapeutic activity.

- 23.5.6 The composition of any solvent or solvent mixture used and the physical state of the extract shall be identified.

- 23.5.7 If any other substance is added during the manufacture of the herbal preparation to adjust the level of constituents of known therapeutic activity, or for any other purpose, the added substance(s) shall be described as such or as “other ingredients” and the genuine extract as the “active ingredient”. However, where different batches of the same extract are used to adjust constituents with known therapeutic activity to a defined content or for any other purpose, the final mixture shall be regarded as the genuine extract and listed as the “active ingredient” in the unit formula.

PART VII

Specific Requirements for the Manufacture of Investigational Pharmaceutical Products for Clinical Trials in Humans

Note: Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles as given in Part I of this Schedule shall be complied for the manufacture of Investigational Pharmaceutical Products for Clinical Trials in Humans. In addition to these requirements, the following specific requirements shall also be followed, namely:-

1. General considerations

- 1.1 This part of schedule M supplements the general principle of GMP as specified in Part I and the guidelines on good clinical practice (GCP) for clinical trials on pharmaceutical products in India. The application of the principles of GMP to the preparation of investigational products to be used in Phase I or Phase II or Phase III of the clinical studies is necessary.
- 1.1.1 To assure consistency between and within batches of the investigational product and thus assure the reliability of clinical trials.
- 1.1.2 To assure consistency between the investigational product and the future commercial product and therefore the relevance of the clinical trial to the efficacy and safety of the marketed product.
- 1.1.3 To protect subjects of clinical trials from poor-quality products resulting from manufacturing errors (omission of critical steps such as sterilization, contamination and cross-contamination, mix-ups, wrong labelling, etc.), or from starting materials and components of inadequate quality.
- 1.1.4 To document all changes in the manufacturing process.
- 1.2 In this context, the selection of an appropriate dosage for clinical trials is important. While it is accepted that in early trials (Phase I or Phase II) the dosage form may be very different from the anticipated final formulation (e.g. a capsule instead of a tablet), in the pivotal Phase III studies it shall be similar to the projected commercial presentation; otherwise these trials will not necessarily prove that the marketed product is both efficacious and safe.
- 1.3 If there are significant differences between the clinical and commercial dosage forms, data shall be submitted to the Licensing Authorities to demonstrate that the final dosage form is equivalent, in terms of bioavailability and stability, to that used in the clinical trials. Final manufacturing methods must be revalidated following changes in processes, scaling-up, transfer to other manufacturing sites, etc.

1.4 This document specifically addresses those practices that may be different for investigational products, which are usually not manufactured in accordance with a set routine, and which may possibly be incompletely characterized during the initial stages of clinical development.

2. Quality assurance

- 2.1 Quality assurance of pharmaceutical products has been defined and discussed in detail in the Part I of this Schedule.
- 2.2 The quality of dosage forms in Phase III clinical studies shall be characterized and assured at the same level as for routinely manufactured products. The quality assurance system, designed, established and verified by the manufacturer, shall be described in writing, taking into account the GMP principles to the extent that they are applicable to the operations in question. This system shall also cover the interface between the manufacture and the trial site (e.g. shipment, storage, occasional additional labelling).

3. Validation

- 3.1 Some of the production processes for investigational products that have not received marketing authorization may not be validated to the extent necessary for a routine production operation. The product specifications and manufacturing instructions may vary during development. This increased complexity in the manufacturing operations requires a highly effective quality assurance system.
- 3.2 For sterile products, there shall be no reduction in the degree of validation of sterilizing equipment required. Validation of aseptic processes presents special problems when the batch size is small, since the number of units filled may be not adequate for a validation exercise. Filling and sealing, which is often done by hand, can compromise the maintenance of sterility. Greater attention shall therefore be given to environmental monitoring.

4. Complaints

- 4.1 The conclusions of any investigation carried out in response to a complaint shall be discussed between the manufacturer and the sponsor (if different) or between the persons responsible for manufacture and those responsible for the relevant clinical trial in order to assess any potential impact on the trial and on the product development, to determine the cause, and to take any necessary corrective action.

5. Recalls

- 5.1 Recall procedures shall be understood by the sponsor, investigator and monitor in addition to the person(s) responsible for recalls, as described in the guide on GMP.

6. Personnel

- 6.1 Although it is likely that the number of staff involved will be small, people shall be separately designated as responsible for production and quality control. All production operations shall be carried out under the control of a clearly identified responsible person. Personnel concerned with development, involved in production and quality control, need to be instructed in the principles of GMP.

7. Premises and equipment

- 7.1 During the manufacture of investigational products, different products may be handled in the same premises and at the same time, and this reinforces the need to eliminate all risks of contamination,

including cross-contamination. Special attention shall be paid to line clearance in order to avoid mix-ups. Validated cleaning procedures shall be followed to prevent cross-contamination.

- 7.2 For the production of the particular products, campaign working may be acceptable in place of dedicated and self-contained facilities. Because the toxicity of the materials may not be fully known, cleaning is of particular importance; account shall be taken of the solubility of the product and excipients in various cleaning agents.

8. Materials

8.1 Starting materials

8.1.1 The consistency of production may be influenced by the quality of the starting materials. Their physical, chemical and, when appropriate, microbiological properties shall therefore be defined, documented in their specifications, and controlled. Existing compendial Standards, when available, shall be taken into consideration. Specifications for active ingredients shall be as comprehensive as possible, given the current state of knowledge. Specifications for both active and non-active ingredients shall be periodically reassessed.

8.1.2 Detailed information on the quality of active and non-active ingredients, as well as of packaging materials, shall be available so as to make it possible to recognize and, as necessary, allow for any variation in production.

8.1.3 Chemical and biological reference standards for analytical purposes

8.1.4 Reference standards from reputable sources shall be used, if available; otherwise the reference substance(s) for the active ingredient(s) shall be prepared, tested and released as reference material(s) by the producer of the investigational pharmaceutical product or by the producer of the active ingredient used in the manufacture of that product.

8.1.5 Principles applicable to reference products for clinical trials

8.1.6 In studies in which an investigational product is compared with a marketed product, steps shall be taken to ensure the integrity and quality of the reference products (final dosage form, packaging materials, storage conditions, etc.). If significant changes are to be made in the product, data shall be available (e.g. on stability, comparative dissolution) that demonstrate that these changes do not influence the original quality characteristics of the product.

9. Documentation

9.1 Specifications (for starting materials, primary packaging materials, intermediate and bulk products and finished products), master formulae, and processing and packaging instructions may be changed frequently as a result of new experience in the development of an investigational product. Each new version shall take into account the latest data and include a reference to the previous version so that traceability is ensured. Rationales for changes shall be stated and recorded.

9.2 Batch processing and packaging records shall be retained for at least 2 years after the termination or discontinuance of the clinical trial, or after the approval of the investigational product.

- 9.3 The sponsor may request the processing and/or packaging of a certain number of units and/or their shipping. It may only be given by the sponsor to the manufacturer of an investigational product. It shall be in writing (though it may be transmitted by electronic means), precise enough to avoid any ambiguity and formally authorized, and refer to the approved product specification file (see below).

9.4 Product specification file(s)

- 9.4.1 A product specification file (or files) shall contain the information necessary to draft the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, batch release, storage conditions and/or shipping. It shall indicate who has been designated or trained as the authorized person responsible for the release of batches. It shall be continuously updated while at the same time ensuring appropriate traceability to the previous versions.

9.5 Specifications

- 9.5.1 In developing specifications, special attention shall be paid to characteristics which affect the efficacy and safety of pharmaceutical products, namely:
- The accuracy of the therapeutic or unitary dose: homogeneity, content uniformity.
 - The release of active ingredients from the dosage form: dissolution time, etc.
 - The estimated stability, if necessary, under accelerated conditions, the preliminary storage conditions and the shelf-life of the product.
- 9.5.2 In addition, the package size shall be suitable for the requirements of the trial.
- 9.5.3 Specifications may be subject to change as the development of the product progresses. Changes shall, however, be made in accordance with a written procedure authorized by a responsible person and clearly recorded. Specifications shall be based on all available scientific data, current state-of-the-art technology, and the regulatory and pharmacopoeial requirements.

9.6 Master formulae and processing instructions

- 9.6.1 These may be changed in the light of experience, but allowance must be made for any possible repercussions on stability and, above all, on bioequivalence between batches of finished products. Changes shall be made in accordance with a written procedure, authorized by a responsible person and clearly recorded.
- 9.6.2 It may sometimes not be necessary to produce master formulae and processing instructions, but for every manufacturing operation or supply there shall be clear and adequate written instructions and written records. Records are particularly important for the preparation of the final version of the documents to be used in routine manufacture.

9.7 Packaging instructions

- 9.7.1 The number of units to be packaged shall be specified before the start of the packaging operations. Account shall be taken of the number of units necessary for carrying out quality controls and of the number of samples from each batch used in the clinical trial to be kept as a reference for further rechecking and control. Reconciliation shall be carried out at the end of the packaging and labelling process.

9.8 Labelling instructions

9.8.1 The information presented on labels shall include:

- The name of the sponsor.
- A statement: "for clinical research use only".
- A trial reference number.
- A batch number.
- The patient identification number.
- The storage conditions.
- The expiry date (month/year) or a retest date.

9.8.2 Additional information may be displayed in accordance with the order (e.g. dosing instructions, treatment period, and standard warnings). When necessary for blinding purposes, the batch number may be provided separately. A copy of each type of label shall be kept in the batch packaging record.

9.9 Processing and packaging batch records

9.9.1 Processing and packaging batch records shall be kept in sufficient detail for the sequence of operations to be accurately traced. They shall contain any relevant remarks which increase existing knowledge of the product, allow improvements in the manufacturing operations, and justify the procedures used.

9.10 Coding (or randomization) systems

9.10.1 Procedures shall be established for the generation, distribution, handling and retention of any randomization code used in packaging' investigational products.

9.10.2 A coding system shall be introduced to permit the proper identification of "blinded" products. The code, together with the randomization list, must permit proper identification of the product, including any necessary traceability to the codes and batch number of the product before the blinding operation. The coding system must permit determination without delay in an emergency situation of the identity of the actual treatment product received by individual subjects.

10. Production

10.1 Products intended for use in clinical trials (late Phase II and Phase III studies) shall as far as possible be manufactured at a licensed facility, e.g.:

- (a) A pilot plant, primarily designed and used for process development.
- (b) A small-scale facility (sometimes called a "pharmacy") 1 separate both from the company's pilot plant and from routine production.
- (c) A larger-scale production line assembled to manufacture materials in larger batches, e.g. for late Phase III trials and first commercial batches.

- (d) The normal production line used for licensed commercial batches, and sometimes for the production of investigational pharmaceutical products if the number, e.g. of ordered ampoules, tablets or other dosage forms, is large enough.

- 10.1.1 The relation between the batch size for investigational pharmaceutical products manufactured in a pilot plant or small-scale facility to the planned full-size batches may vary widely depending on the pilot plant or "pharmacy" batch size demanded and the capacity available in full-size production.
- 10.1.2 The present guidelines are applicable to licensed facilities of the first and second types. It is easier to assure compliance with GMP in facilities of the second type, since processes are kept constant in the course of production and are not normally changed for the purpose of process development. Facilities of the remaining types shall be subject to all GMP rules for pharmaceutical products.
- 10.1.3 Administratively, the manufacturer has yet another possibility, namely to contract out the preparation of investigational products. Technically, however, the licensed facility will be of one of the above-mentioned types. The contract must then clearly state, inter alia, the use of the pharmaceutical product(s) in clinical trials. Close cooperation between the contracting parties is essential.

10.2 Manufacturing operations

- 10.2.1 Validated procedures may not always be available during the development phase, which makes it difficult to know in advance what critical parameters and in-process controls would help to control these parameters. Provisional production parameters and in-process controls may then usually be deduced from experience with analogous products. Careful consideration by key personnel is called for in order to formulate the necessary instructions and to adapt them continuously to the experience gained in production.
- 10.2.2 For sterile investigational products, assurance of sterility shall be no less than for licensed products. Cleaning procedures shall be appropriately validated and designed in the light of the incomplete knowledge of the toxicity of the investigational product. Where processes such as mixing have not been validated, additional quality control testing may be necessary.

10.3 Packaging and labelling

- 10.3.1 The packaging and labelling of investigational products are likely to be more complex and more liable to errors (which are also harder to detect) when "blinded" labels are used than for licensed products. Supervisory procedures such as label reconciliation, line clearance, etc., and the independent checks by quality control staff shall accordingly be intensified.
- 10.3.2 The packaging must ensure that the investigational product remains in good condition during transport and storage at intermediate destinations. Any opening of, or tampering with, the outer packaging during transport shall be readily discernible.

10.4 Blinding operations

- 10.4.1 In the preparation of "blinded" products, in-process control shall include a check on the similarity in appearance and any other required characteristics of the different products being compared.

11. Quality control

- 11.1 As processes may not be standardized or fully validated, end-product testing is more important in ensuring that each batch meets its specification. The test/analysis of materials and investigational products shall be in compliance to Schedule L1 (GLP).
- 11.2 Product release is often carried out in two stages, before and after final packaging:
- 11.2.1 Bulk product assessment: this shall cover all relevant factors, including production conditions, the results of in-process testing, a review of manufacturing documentation and compliance with the product specification file and the order.
- 11.2.2 Finished product assessment: this shall cover, in addition to the bulk product assessment, all relevant factors, including packaging conditions, the results of in-process testing, a review of packaging documentation and compliance with the product specification file and the order.
- 11.3 When necessary, quality control shall also be used to verify the similarity in appearance and other physical characteristics, odour, and taste of "blinded" investigational products.
- 11.4 Samples of each batch of product shall be retained in the primary container used for the study or in a suitable bulk container for at least 2 years after the termination or completion of the relevant clinical trial. If the sample is not stored in the pack used for the study, stability data shall be available to justify the shelf-life in the pack used. Properly stored retained sample e.g. API or drug substance, in-process material, phase-I investigational drug) that can be subsequently analysed for comparison can provide important links in reproducing comparable products.

12. Shipping, returns, and destruction

- 12.1 The shipping, return and destruction of unused products shall be carried out in accordance with the written procedures laid down in the protocol. All unused products sent outside the manufacturing plant shall, as far as possible, either be returned to the manufacturer or destroyed in accordance with clearly defined instructions.
- 12.2 Shipping**
- 12.2.1 Investigational products shall be shipped in accordance with the shipping orders given by the sponsor.
- 12.2.2 A shipment is sent to an investigator only after the following two-step release procedure: (i) the release of the product after quality control ("technical green light"); and (ii) the authorization to use the product, given by the sponsor ("regulatory green light"). Both releases shall be recorded.
- 12.2.3 The sponsor shall ensure that the shipment will be received and acknowledged by the correct addressee as stated in the protocol.
- 12.2.4 A detailed inventory of the shipments made by the manufacturer shall be maintained, and shall make particular mention of the addressee's identification.

12.3 Returns

- 12.3.1 Investigational products shall be returned under agreed conditions defined by the sponsor, specified in written procedures, and approved by authorized staff members.
- 12.3.2 Returned investigational products shall be clearly identified and stored in a dedicated area. Inventory records of returned medicinal products shall be kept. The responsibilities of the investigator and the sponsor are dealt with in greater detail in the guidelines on GCP.

12.4 Destruction

- 12.4.1 The sponsor is responsible for the destruction of unused investigational products, which shall therefore not be destroyed by the manufacturer without prior authorization by the sponsor. Destruction operations shall be carried out in accordance with environmental safety requirements.
- 12.4.2 Destruction operations shall be recorded in such a manner that all operations are documented. The records shall be kept by the sponsor.
- 12.4.3 If requested to destroy products, the manufacturer shall deliver a certificate of destruction or a receipt for destruction to the sponsor. These documents shall permit the batches involved to be clearly identified.

PART VIII

Specific Requirements for Manufacture of Oral Solid Dosage Forms (Tablets and Capsules)

Note: Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles as given in Part I of this Schedule shall be complied with, *mutatis mutandis*, for the manufacture of oral Solid Dosage Forms (Tablets and capsules). In addition to these requirements, the following specific requirements shall also be followed, namely:

1. General

- 1.1 The processing of dry materials and products creates problems of dust control and cross-contamination. Special attention is, therefore, needed in the design, maintenance and use of premises and equipment in order to overcome these problems. Wherever required, enclosed dust control manufacturing systems shall be employed.
- 1.2 Suitable environmental conditions for the products handled shall be maintained by installation of air conditioning wherever necessary. Effective air extraction systems, with discharge points situated to avoid contamination of other products and processes shall be provided. Filters shall be installed to retain dust and to protect the factory and local environment.
- 1.3 Special care shall be taken to protect against subsequent contamination of the product by particles of metal or wood. The use of metal detector is recommended. Wooden equipment shall be avoided. Screens, sieves, punches and dies shall be examined for wear and tear or for breakage before and after each use.
- 1.4 All ingredients for a dry product shall be sifted before use unless the quality of the input material can be assured. Such sifting shall normally be carried out at dedicated areas.
- 1.5 Where the facilities are designed to provide special environmental conditions of pressure differentials between rooms, these conditions shall be regularly monitored and any deviation shall be brought to the immediate attention of the Production and Quality assurance departments.

- 1.6 Care shall be taken to guard against any material lodging and remaining undetected in any processing or packaging equipment. Particular care shall be taken to ensure that any vacuum, compressed air or air-extraction nozzles are kept clean and that there is no evidence of lubricants leaking into the product from any part of the equipment.
- 1.7 Where different products are manufactured at the same time, in different areas or cubicles, in a multiproduct OSD manufacturing site, measures shall be taken to ensure that dust cannot move from one cubicle to another.
- 1.8 Correct directional air movement and a pressure cascade system can assist in preventing cross-contamination. The pressure cascade shall be such that the direction of airflow is from the clean corridor into the cubicles, resulting in dust containment.
- 1.9 The corridor shall be maintained at a higher pressure than the cubicles, and the cubicles at a higher pressure than atmospheric pressure.
- 1.10 Highly potent products shall be manufactured under a pressure cascade regime that is negative relative to atmospheric pressure.
- 1.11 The pressure cascade for each facility shall be individually assessed according to the product handled and level of protection required.
- 1.12 Building structure shall be given special attention to accommodate the pressure cascade design.
- 1.13 Ceilings and walls, close fitting doors and sealed light fittings shall be in place, to limit ingress or egress of air.
- 1.14 The pressure differential between adjacent rooms could be considered a critical parameter, depending on the outcome of risk analysis. The limits for the pressure differential between adjacent areas shall be such that there is no risk of overlap in the acceptable operating range, e.g. 5 Pa to 15 Pa in one room and 15 Pa to 30 Pa in an adjacent room, resulting in the failure of the pressure cascade, where the first room is at the maximum pressure limit and the second room is at its minimum pressure limit.
- 1.15 Low pressure differentials may be acceptable when airlocks (pressure sinks or pressure bubbles) are used to segregate areas.
- 1.16 The effect of room pressure tolerances shall be calculated and taken into consideration.
- 1.17 The pressure control and monitoring devices used shall be calibrated and qualified. Compliance with specifications shall be regularly verified and the results recorded. Pressure control devices shall be linked to an alarm system set according to the levels determined by a risk analysis.
- 1.18 Manual control systems, where used, shall be set up during commissioning, with set point marked, and shall not change unless other system conditions change.
- 1.19 Airlocks can be important components in setting up and maintaining pressure cascade systems and also to limit cross-contamination.
- 1.20 Airlocks with different pressure cascade regimes include the cascade airlock, sink airlock and bubble airlock:
 - Cascade airlock: higher pressure on one side of the airlock and lower pressure on the other;
 - Sink airlock: lower pressure inside the airlock and higher pressure on both outer sides;

- Bubble airlock: higher pressure inside the airlock and lower pressure on both outer sides.
- 1.21 Doors shall open to the high pressure side, so that room pressure assists in holding the door closed and in addition be provided with self-closers. Shall the doors open to the low pressure side, the door closer springs shall be sufficient to hold the door closed and prevent the pressure differential from pushing the door open. There shall be a method to indicate if both doors to airlocks are open at the same time, or alternatively these shall be interlocked. The determination of which doors shall be interlocked shall be the subject of a risk assessment study.
 - 1.22 Central dust extraction systems shall be interlocked with the appropriate air-handling systems, to ensure that they operate simultaneously.
 - 1.23 Room pressure differential between adjacent cubicles, which are linked by common dust extraction ducting, shall be avoided.
 - 1.24 Air shall not flow through the dust extraction ducting or return air ducting from the room with the higher pressure to the room with the lower pressure (this would normally occur only if extract or return systems were inoperative). Systems shall be designed to prevent dust flowing back in the opposite direction in the event of component failure or airflow failure.
 - 1.25 Adequate room pressure differential indication shall be provided so that each critical room pressure can be traced back to ambient pressure (by summation of the room pressure differentials), in order to determine the room actual absolute pressure. Room pressure indication gauges shall have a range and graduation scale which enables the reading to accuracy, as appropriate; normal operating range, alert and action limits shall be defined and displayed at the point of indication. A colour coding gauge may be helpful. Room pressure indication may be either analogue or digital, and may be represented as either pressure differentials or absolute pressures. Whichever system is used any out-of-specification condition shall be easily identifiable.
 - 1.26 Material Pass-Through-Hatches (PTH) or Pass Boxes (PB) can also be used for separating two different zones. PTHs fall into two categories, namely a dynamic PTH or a passive PTH. Dynamic PTHs have an air supply to or extraction from them, and can then be used as bubble, sink or cascade PTHs.
 - 1.27 Where appropriate, temperature and relative humidity shall be controlled, monitored and recorded, where relevant, to ensure compliance with requirements pertinent to the materials and products and provide a comfortable environment for the operator where necessary.
 - 1.28 Maximum and minimum room temperatures and relative humidity shall be appropriate. Alert and action limits on temperatures and humidity shall be set, as appropriate.
 - 1.29 The operating band, or tolerance, between the acceptable minimum and maximum temperatures shall not be made too close. Tight control tolerances may be difficult to achieve and can also add unnecessary installation and running costs.
 - 1.30 Cubicles, or suites, in which products requiring low relative humidity are processed, shall have well sealed walls and ceilings and shall also be separated from adjacent areas with higher relative humidity by means of suitable airlocks.
 - 1.31 Precautions shall be taken to prevent moisture migration that increases the load on the HVAC system.

- 1.32 Humidity control shall be achieved by removing moisture from the air, or adding moisture to the air, as relevant.
- 1.33 Dehumidification (moisture removal) may be achieved by means of either refrigerated dehumidifiers or chemical dehumidifiers.
- 1.34 Duct material in the vicinity of the humidifier shall not add contaminants to air that will not be removed by filtration further downstream.
- 1.35 Air filters shall not be installed immediately downstream of humidifiers, as moisture on the filters could lead to bacterial growth.
- 1.36 Cold surfaces shall be insulated to prevent condensation within the clean area or on air-handling components.
- 1.37 When specifying relative humidity, the associated temperature shall also be specified.
- 1.38 Chemical driers using silica gel or lithium chloride are acceptable, provided that they do not become sources of contamination.
- 1.39 Wherever possible, dust or vapour contamination shall be removed at source. Point-of-use extraction, i.e. as close as possible to the point where the dust is generated, shall be employed. Spot ventilation or capture hoods may be used as appropriate.
- 1.40 Point-of-use extraction shall be either in the form of a fixed high velocity extraction point or an articulated arm with movable hood or a fixed extraction hood.
- 1.41 Dust extraction ducting shall be designed with sufficient transfer velocity to ensure that dust is carried away, and does not settle in the ducting. Periodic checks shall be performed to ensure that there is no build-up of the dust in the ducting.
- 1.42 The required transfer velocity shall be determined: it is dependent on the density of the dust (the denser the dust, the higher the transfer velocity shall be, e.g. 15–20 m/s).
- 1.43 Airflow direction shall be carefully chosen, to ensure that the operator does not contaminate the product, and also so that the operator is not put at risk by the product.
- 1.44 Point extraction alone is usually not sufficient to capture all of the contaminants, and general directional airflow shall be used to assist in removing dust and vapours from the room.
- 1.45 Typically, in a room operating with turbulent airflow, the air shall be introduced from ceiling diffusers, located at the door entry side of the room and extracted from the rear of the room at low level to help give a flushing effect in the room. Correct flushing of the rooms may be verified by airflow visualization smoke tests.
- 1.46 When dealing with particularly harmful products, additional steps, such as handling the products in glove boxes or using barrier isolator technology, shall be used.
- 1.47 Exhaust air discharge points on pharmaceutical equipment and facilities, such as from fluid bed driers and tablet-coating equipment, and exhaust air from dust extraction systems, carry heavy dust loads and shall be provided with adequate filtration to prevent contamination of the ambient air.

- 1.48 Where the powders are not highly potent, final filters on a dust exhaust system shall be fine dust filters with a filter classification of 5 μ .
- 1.49 Where reverse-pulse dust collectors are used for removing dust from dust extraction systems, they shall usually be equipped with cartridge filters containing a compressed air lance, and be capable of continuous operation without interrupting the airflow.
- 1.50 Mechanical-shaker dust collectors shall not be used for applications where continuous airflow is required, in order to avoid unacceptable fluctuations in room pressures, except in the case where room pressures are automatically controlled.
- 1.51 When wet scrubbers are used, the dust-slurry shall be removed by a suitable means, e.g. a drainage system or waste removal contractor.
- 1.52 The quality of the exhaust air shall be determined to see whether the filtration efficiency is adequate with all types of dust collectors and wet scrubbers.
- 1.53 Where necessary, additional filtration may be provided downstream of the dust collector.
- 1.54 The systems for fume, dust and effluent control shall be designed, installed and operated in such a manner that they do not become possible sources of contamination or cross-contamination, e.g. an exhaust-air discharge point located close to the HVAC system fresh air inlet.
- 1.55 Fumes shall be removed by means of wet scrubbers or dry chemical scrubbers (deep-bed scrubbers).
- 1.56 Wet scrubbers for fume removal normally require the addition of various chemicals to the water to increase the adsorption efficiency.
- 1.57 Deep-bed scrubbers shall be designed with activated carbon filters or granular chemical adsorption media. The chemical media for deep-bed scrubbers shall be specific to the effluent being treated.
- 1.58 The type and quantity of the vapours to be removed shall be known to enable the appropriate filter media, as well as the volume of media required to be determined.
- 1.59 There shall be no risk of contamination or cross-contamination (including by fumes and volatiles) due to recirculation of air.
- 1.60 Depending on the airborne contaminants in the return air system it may be acceptable to use re-circulated air, provided that HEPA filters are installed in the supply air stream to remove contaminants and thus prevent cross-contamination.
- 1.61 HEPA filters may not be required where the air handling system is serving a single product facility and there is evidence that cross-contamination would not be possible.
- 1.62 Recirculation of air from areas where pharmaceutical dust is not generated such as secondary packing may not require HEPA filters in the system.
- 1.63 HEPA filters may be located in the air handling unit or placed terminally. Where HEPA filters are terminally mounted they shall preferably not be connected to the ducting by means of flexible ducting. Due to the high air pressure required for the terminal filter; this connection shall preferably be a rigid duct connection. Where flexible ducting is used, it shall be as short as possible and properly fixed to withstand duct pressure.

- 1.64 Air containing dust from highly toxic processes and/or solvents or flammable vapours shall never be re-circulated to the HVAC system.
- 1.65 Adequate airlocks, such as personnel airlocks (PAL) and/or material airlocks (MAL), change rooms and passages shall be provided to protect passage between different cleanliness conditions. These shall have supply and extract air systems as appropriate.
- 1.66 Areas such as airlocks, change rooms and passages, shall be designed so that the required pressure cascades can be achieved.
- 1.67 Detailed diagrams depicting pressure cascades, air flow directions and flow routes for personnel and materials shall be prepared and maintained.
- 1.68 Where possible, personnel and materials shall not move from a higher cleanliness zone to a lower cleanliness zone and back to a higher cleanliness zone; (if moving from a lower cleanliness zone to a higher cleanliness zone, changing /decontamination procedures shall be followed).
- 1.69 The final stage of the changing room shall, in the “at rest” state, be the same good manufacturing practises classification grade as the area into which it leads.

2. Sifting, mixing and granulation –

- 2.1 Unless operated as a closed system, mixing, sifting and blending equipment shall be fitted with dust extractors or in a dedicated area for each operation.
- 2.2 Residues from sieving operations shall be examined periodically for evidence of the presence of unwanted materials.
- 2.3 Critical operating parameters like time and temperature for each mixing, blending and drying operation shall be specified in a Master Formula, monitored during processing, and recorded in the batch records.
- 2.4 Filter bags fitted to fluid-bed-drier shall not be used for different products, without being washed in between use. With certain highly potent or sensitizing products, bags specific to one product only shall be used. Air entering the drier shall be filtered. Steps shall be taken to prevent contamination of the site and local environment by dust in the air leaving the drier due to close positioning of the air-inlets and exhaust.
- 2.5 Granulation and coating solutions shall be made, stored and used in a manner which minimizes the risk of contamination or microbial growth.

3. Compression (Tablets)

- 3.1 Each tablet compressing machine shall be provided with effective dust control facilities to avoid cross contamination. Unless the same product is being made on each machine, or unless the compression machine itself provides its own enclosed air controlled environment, the machine shall be installed in separate cubicles.
- 3.2 Suitable physical, procedural and labelling arrangements shall be made to prevent mix up of materials, granules and tablets on compression machinery.
- 3.3 Accurate and calibrated weighing equipment shall be readily available and used for in-process monitoring of tablet weight variation. Procedures used shall be capable of detecting out of limits tablets.

- 3.4 At the commencement of each compression run and in case of multiple compression points in a compression machine, sufficient individual tablets shall be examined at fixed intervals to ensure that a tablet from each compression station or from each compression point has been inspected for suitable Pharmacopoeial parameters like 'appearance', 'weight variation', 'disintegration', 'hardness', 'friability' and 'thickness'. The results shall be recorded as part of the batch documentation.
- 3.5 Tablets shall be de-dusted, preferably by automatic device and shall be monitored for the presence of foreign materials besides any other defects.
- 3.6 Tablets shall be collected into clean, labelled containers.
- 3.7 Rejected or discarded tablets shall be isolated in identified containers and their quantity recorded in the Batch Manufacturing Record.
- 3.8 In-process control shall be employed to ensure that the products remain within specification. During compression, samples of tablets shall be taken at regular intervals of not greater than 30 minutes to ensure that they are being produced in compliance with specified in-process specification. The tablets shall also be periodically checked for additional parameters such as 'appearance', 'weight variation', 'disintegration', 'hardness', 'friability' and 'thickness' and contamination by lubricating oil.

4. Coating (Tablets)

- 4.1 Air supplied to coating pans for drying purposes shall be filtered air and of suitable quality. The area shall be provided with suitable exhaust system and environmental control (temperature, humidity) measures.
- 4.2 Coating solutions and suspensions shall be made afresh and used in a manner, which shall minimize the risk of microbial growth. Their preparation and use shall be documented and recorded.

5. Filling of Hard Gelatin Capsule

- 5.1 Empty capsules shells shall be regarded as 'drug component' and treated accordingly. They shall be stored under conditions which shall ensure their safety from the effects of excessive heat and moisture

6. Printing (Tablets and Capsules)

- 6.1 Special care shall be taken to avoid product mix-up during any printing of tablets and capsules. Where different products, or different batches of the same product, are printed simultaneously, the operations shall adequately be segregated. Edible grade colours and suitable printing ink shall be used for such printing.
- 6.2 After printing, tablets and capsules shall be approved by Quality Control before release for packaging or sale.

7. Packaging (Strip and Blister)

- 7.1 Care shall be taken when using automatic tablet and capsule counting, strip and blister packaging equipment to ensure that all 'rogue' tablets, capsules or foils from packaging operation are removed before a new packaging operation is commenced. There shall be an independent recorded check of the equipment before a new batch of tablets or capsules is handled.
- 7.2 Uncoated tablets shall be packed on equipment designed to minimize the risk of cross-contamination. Such packaging shall be carried out in an isolated area when potent tablets or Beta lactum containing tablets are being packed.

- 7.3 The strips coming out of the machine shall be inspected for defects such as misprint, cuts on the foil, missing tablets and improper sealing.
- 7.4 Integrity of individual packaging strips and blisters shall be subjected to vacuum test periodically to ensure leak proofness of each pocket strip and blister and records maintained.

PART IX

Specific Requirements for Manufacture of Oral liquids (Syrups, Elixirs, Emulsions and Suspensions)

Note: Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles as given in Part I of this Schedule shall be complied with, mutatis mutandis, for the manufacture of (Syrups, Elixirs, Emulsions and Suspensions). In addition to these requirements, the following specific requirements shall also be followed, namely:-

1. Principle

Syrups, Elixirs, Emulsions & Suspensions may be susceptible to microbial and other contamination during manufacture. Therefore special measures must be taken to prevent any contamination.

2. Building and Equipment

- 2.1 The premises and equipment shall be designed, constructed and maintained to suit the manufacturing of Oral Liquids. The layout and design of the manufacturing area shall strive to minimize the risk of cross-contamination and mix-ups.
- 2.2 The use of closed systems of processing and transfer is recommended in order to protect the product from contamination. Production areas where the products or open clean containers are exposed shall normally be effectively ventilated with filtered air.
- 2.3 Manufacturing area shall have entry through double door air-lock facility. It shall be made fly proof by use of 'fly catcher' and / or 'air curtain'.
- 2.4 Drainage shall be of adequate size and have adequate traps, without open channels and the design shall be such as to prevent back flow. Drains shall be shallow to facilitate cleaning and disinfecting.
- 2.5 The production area shall be cleaned and sanitized at the end of every production process.
- 2.6 Tanks, containers, pipe work and pumps shall be designed and installed so that they can be easily cleaned and sanitized. Equipment design shall be such as to prevent accumulation of residual microbial growth or cross-contamination.
- 2.7 Stainless Steel or any other appropriate material shall be used for parts of equipments coming in direct contact with the products. The use of glass apparatus shall be minimum.
- 2.8 Arrangements for cleaning of containers, closures and droppers shall be made with the help of suitable machines/devices equipped with high pressure air, water and steam jets.
- 2.9 The quality of materials received in bulk tankers shall be checked before they are transferred to bulk storage tanks.
- 2.10 Care shall be taken when transferring materials via pipelines to ensure that they are delivered to their correct destination.

- 2.11 The furniture used shall be smooth, washable and made of stainless steel or any other appropriate material which is scratch proof, washable and smooth.

3. Purified Water

- 3.1 The chemical and microbiological quality of purified water used shall be specified and monitored routinely. The microbiological evaluation shall include testing for absence of pathogens and shall not exceed 100 cfu / ml.
- 3.2 There shall be a written procedure for operation and maintenance of the purified water system. Care shall be taken to avoid the risk of microbial proliferation with appropriate methods like recirculation, use of UV treatment, treatment with heat and sanitizing agent. After any chemical sanitization of the water system, a flushing shall be done to ensure that the sanitizing agent has been effectively removed.

4. Manufacturing

- 4.1 Manufacturing personnel shall wear wherever required non fibre shedding clothing to prevent contamination of the product.
- 4.2 Materials likely to shed fibre like gunny bags, or wooden pallets shall not be carried into the area where products or cleaned- containers are exposed.
- 4.3 Care shall be taken to maintain the homogeneity of emulsion by use of appropriate emulsifier and suspensions by use of appropriate stirrer during filling. Mixing and filling processes shall be specified and monitored. Special care shall be taken at the beginning of the filling process, after stoppage due to any interruption and at the end of the process to ensure that the product is uniformly homogenous during the filling process.
- 4.4 The primary packaging area shall have an air supply which is filtered through level-3 filters (Production facility operating on re-circulated plus ambient air, where potential for cross-contamination exists: Primary plus secondary plus tertiary filters (e.g. EN779 G4 plus F8 plus EN1822 H13 filters) (for full fresh air system, without recirculation, G4 and F8 or F9 filters are acceptable). The temperature of the area shall not exceed 30 degrees centigrade.
- 4.5 When the bulk product is not immediately packed, the maximum period of storage and storage conditions shall be specified in the Master Formula. The maximum period of storage time of a product in the bulk stage shall be validated.

PART X

Specific Requirements for Manufacture of Topical Products i.e. External Preparations (Creams, Ointments, Pastes, Emulsions, Lotions, Solutions, Dusting Powders and Identical Products)

Note: Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles as given in Part I of this Schedule shall be complied with, *mutatis mutandis*, for the manufacture of Topical Products i.e. External Preparations (Creams, Ointments, Pastes, Emulsions, Lotions, Solutions, Dusting powders and identical products used for external applications). In addition to these requirements, the following specific requirements shall also be followed, namely: -

1. The entrance to the area where topical products are manufactured shall be through a suitable airlock. Outside the airlock, insectocutors shall be installed.

2. The air to this manufacturing area shall be filtered through suitable filters and shall be air-conditioned. The HVAC system shall be in place.
 3. The area shall be fitted with an exhaust system of suitable capacity to effectively remove vapours, fumes, smoke or floating dust particles.
 4. The equipment used shall be designed and maintained to prevent the product from being accidentally contaminated with any foreign matter or lubricant.
 5. Suitable cleaning equipment and material shall be used in the process of cleaning or drying the process equipment or accessories used.
 6. Water used in compounding shall be Purified Water IP.
 7. Powders, whenever used, shall be suitably sieved before use.
 8. Heating vessels and a base like petroleum jelly shall be done in a separate mixing area in suitable stainless steel vessels, using steam, gas, electricity, solar energy etc.
 9. A separate packing section may be provided for primary packaging of the products.
- * Production facility operating on re-circulated plus ambient air, where potential for cross-contamination exists: Primary plus secondary plus tertiary filters (e.g. EN779 G4 plus F8 plus EN1822 H13 filters) (for full fresh air system, without recirculation, G4 and F8 or F9 filters are acceptable).

PART XI

Specific Requirements for Manufacture of Metered – Dose Inhalers (MDI)

Note: The Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles as given in Part I of this Schedule shall be complied with, mutatis mutandis, for the manufacture of Metered-Dose-Inhalers (MDI). In addition to these requirements, the following specific requirements shall also be followed, namely: -

1. Principle

Manufacture of pressurized aerosol products for inhalation with metering valves requires some special provisions arising from the particular nature of this pharmaceutical form. It shall occur under conditions which minimize microbial and particulate contamination. Assurance of the quality of the valve components and, in the case of suspensions, of uniformity is also of particular importance.

There are presently two common manufacturing and filling methods as follows:

- a) Two-shot system (pressure filling). The active ingredient is suspended in a high boiling point propellant, the dose is filled into the container, the valve is crimped on and the lower boiling point propellant is injected through the valve stem to make up the finished product. The suspension of active ingredient in propellant is kept cool to reduce evaporation loss.
- b) One-shot process (cold filling). The active ingredient is suspended in a mixture of propellants and held either under high pressure and/or at a low temperature. The suspension is then filled directly into the container in one shot.

2. General

Manufacture of Metered-Dose-Inhalers shall be done under conditions which shall ensure minimum microbial and particulate contamination. Assurance of the quality of components and the bulk product is very important. Where medicaments are in suspended state, uniformity of suspension shall be established. Manufacture and filling shall be carried out as far as possible in a closed system.

3. Building and civil works

- 3.1 The building shall be located on a solid foundation to reduce risk of cracking walls and floor due to the movement of equipment and machinery.
- 3.2 All building surfaces shall be impervious, smooth and non-shedding. Flooring shall be continuous and provided with a cover between the floor and the wall as well as between the wall and the ceiling. Ceiling shall be solid, continuous and proceeded a cone with the walls. Light fittings and air-grills shall be flush with the ceiling. All service lines requiring maintenance shall be erected in such a manner that these are accessible from outside the production area.
- 3.3 The manufacturing area shall be segregated into change rooms for personnel, container preparation area, bulk preparation and filling area, quarantine area and spray testing and packing areas.
- 3.4 Secondary change rooms shall be provided for operators to change from factory clothing to special departmental clothing before entering the manufacturing and filling area.
- 3.5 Separate area shall be provided for de-cartooning of components before they are air washed.
- 3.6 The propellants used for manufacture shall be delivered to the manufacturing area distribution system by filtering them through 2μ filters. The bulk containers of propellants shall be stored, suitably identified, away from the manufacturing facilities.

4. Environmental Conditions

- 4.1 Where products or clean components are exposed, the area shall be supplied with filtered air of Grade C and personnel shall be entered through airlocks.
- 4.2 The requirements of temperature and humidity in the manufacturing area shall be decided depending on the type of product and propellants handled in the facility. Other support areas shall have comfort levels of temperature and humidity.
- 4.3 There shall be a difference in room pressure between the manufacturing area and the support areas and the differential pressure shall be not less than 15 Pascals, (0.06 inches or 1.5 mm Water gauge).
- 4.4 There shall be a written schedule for the monitoring of environmental conditions. Temperature and humidity shall be monitored daily.
- 4.5 The Heating Ventilation and Air Conditioning System shall be in place.

5. Garments

- 5.1 Personnel in the manufacturing and filling section shall wear suitable single piece garment made out of non-shedding, tight weave material. Personnel in support areas shall wear clean factory uniforms.

- 5.2 Gloves made of suitable material having no interaction with the propellants shall be used by the operators in the manufacturing and filling areas. Preferably, disposable gloves shall be used.
- 5.3 Suitable department specific personnel protective equipment like footwear and safety glasses shall be used wherever hazard exists.

6. Sanitation

- 6.1 There shall be written procedures for the sanitation of the MDI manufacturing facility. Special care shall be taken to handle residues and rinses of propellants.
- 6.2 Use of water for cleaning shall be restricted and controlled. Routinely used disinfectants are suitable for sanitizing the different areas. Records of sanitation shall be maintained.

7. Equipment

- 7.1 Manufacturing equipment shall be of closed system. The vessels and supply lines shall be of stainless steel.
- 7.2 Suitable check weights, spray testing machines and labelling machines shall be provided in the department.
- 7.3 All the equipment shall be suitably calibrated and their performance validated on receipt and thereafter periodically.

8. Manufacture

- 8.1 Metering valves for aerosols are a more complex engineering article than most pharmaceutical components. Specifications, sampling and testing shall be appropriate for this situation. Auditing the Quality Assurance system of the valve manufacturer is of particular importance.
- 8.2 All propellants (e.g. liquid or gaseous propellants) shall be filtered to remove particles greater than 0.2μ . An additional filtration where possible immediately before filling is desirable
- 8.3 There shall be an approved Master Formula Records for the manufacture of metered dose inhalers.
- 8.4 The primary packing material shall be appropriately cleaned by compressed air suitably filtered through 0.2μ filter. The humidity of the compressed air shall be controlled as applicable.
- 8.5 The valves shall be carefully handled and after de-cartooning, these shall be kept in clean, closed containers in the filling room.
- 8.6 Containers and valves shall be cleaned using a validated procedure appropriate to the use of the product to ensure the absence of any contaminants such as fabrication aids (e.g. lubricants) or undue microbiological contaminants. After cleaning, valves shall be kept in clean, closed containers and precautions taken not to introduce contamination during subsequent handling, e.g. taking samples. Containers shall be provided to the filling line in a clean condition or cleaned on line immediately before filling.
- 8.7 For suspensions, the bulk shall be kept stirred continuously. Precautions shall be taken to ensure uniformity of suspensions at the point of fill throughout the filling process.

- 8.8 In-process controls shall include periodical checking of weight of bulk formulation filled in the containers. In a two-shot-filling process (liquid filling followed by gaseous filling), it shall be ensured that 100 % check on weight is carried out.
- 8.9 Controls after filling shall ensure the absence of undue leakage. Any leakage test shall be performed in a way which avoids microbial contamination or residual moisture.
- 8.10 Filled containers shall be quarantined for a suitable period established by the manufacturer to detect leaking containers prior to testing, labelling and packing.

9. Documentation

- 9.1 In addition to the routine good manufacturing practices documentation, manufacturing records shall show the following additional information:-
- (1) Temperature and humidity in the manufacturing area.
 - (2) Periodic filled weights of the formulation.
 - (3) Records of rejections during on line check weighing.
 - (4) Records of rejection during spray testing.

PART XII

Specific Requirements for Manufacture of Active Pharmaceutical Ingredients

Note: Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles as given in Part I of this Schedule shall be complied for the manufacture of Active Pharmaceutical Ingredients. In addition to these requirements, the following specific requirements shall also be followed, namely:-

1. Introduction

1.1 General

This document is intended to provide guidance regarding good manufacturing practices (GMP) for the manufacturing of active pharmaceutical ingredients (APIs) under an appropriate system for managing quality. It is also intended to help ensure that APIs meet the requirements for quality and purity that they purport or are represented to possess.

In this guide “manufacturing” is defined to include all operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labelling, relabelling, quality control, release, storage and distribution of APIs and the related controls.

1.2 Scope

- 1.2.1 This guide applies to the manufacture of APIs for use in finished pharmaceutical products (FPPs). It applies to the manufacture of sterile APIs only up to the point immediately prior to the APIs being rendered sterile. The sterilization and aseptic processing of sterile APIs are not covered by this guidance, but shall be performed in accordance with GMP guidelines for sterile products.
- 1.2.2 This guide covers APIs that are manufactured by chemical synthesis, extraction, cell culture or fermentation, by recovery from natural sources, or by any combination of these processes.

- 1.2.3 Specific guidance for APIs manufactured by cell culture or fermentation is described in section 17.
- 1.2.4 This guide excludes all vaccines, whole cells, whole blood and plasma, blood and plasma derivatives (plasma fractionation), and gene therapy APIs. However, it does include APIs that are produced using blood or plasma as raw materials. Note that cell substrates (mammalian, plant, insect or microbial cells, tissue or animal sources including transgenic animals) and early process steps may be subject to GMP but are not covered by this guide. In addition, the guide does not apply to medical gases, bulk-packaged FPPs, and manufacturing and control aspects specific to radiopharmaceuticals.
- 1.2.5 Section 18 contains guidance that only applies to the manufacture of APIs used in the production of FPPs specifically for clinical trials (investigational medicinal products).
- 1.2.6 An “API starting material” is a raw material, intermediate, or an API that is used in the production of an API and that is incorporated as a significant structural fragment into the structure of the API. An API starting material can be an article of commerce, a material purchased from one or more suppliers under contract or commercial agreement, or produced in house.
- 1.2.7 API starting materials normally have defined chemical properties and structure. The company shall designate and document the rationale for the point at which production of the API begins. For synthetic processes, this is known as the point at which “API starting materials” are entered into the process. For other processes (e.g. fermentation, extraction or purification), this rationale shall be established on a case-by-case basis.
- 1.2.8 Table 1 gives guidance on the point at which the API starting material is normally introduced into the process. From this point on, appropriate GMP as defined in this guide shall be applied to these intermediate and/or API manufacturing steps. This would include the validation of critical process steps determined to impact the quality of the API. However, it shall be noted that the fact that a company chooses to validate a process step does not necessarily define that step as critical.
- 1.2.9 The guidance in this document would normally be applied to the steps shown in grey in Table below. It does not imply that all steps shown shall be completed. The stringency of GMP in API manufacturing shall increase as the process proceeds from early API steps to final steps, purification and packaging. Physical processing of APIs, such as granulation, coating or physical manipulation of particle size (e.g. milling and micronizing), shall be conducted at least to the standards of this guide.

Table
Application of this guide to API manufacturing

| Type of manufacturing | Application of this guide to steps (shown in grey) used in this type of manufacturing | | | | |
|---------------------------------|---|--|--|----------------------------|------------------------------------|
| Chemical manufacturing | Production of the API starting material | Introduction of the API starting material into process | Production of intermediate(s) | Isolation and purification | Physical processing, and packaging |
| API derived from animal sources | Collection of organ, fluid, or tissue | Cutting, mixing, and/ or initial processing | Introduction of the API starting material into process | Isolation and purification | Physical processing, and packaging |

| | | | | | |
|--|---|-----------------------------------|--|----------------------------|------------------------------------|
| API extracted from plant sources | Collection of plants | Cutting and initial extraction(s) | Introduction of the API starting material into process | Isolation and purification | Physical processing, and packaging |
| Herbal extracts used as API | Collection of plants | Cutting and initial extraction | | Further extraction | Physical processing, and packaging |
| API consisting of comminuted or powdered herbs | Collection of plants and/ or cultivation and harvesting | Cutting/ comminuting | | | Physical processing, and packaging |
| Biotechnology: fermentation/ cell culture | Establishment of master cell bank and working cell bank | Maintenance of working cell bank | Cell culture and/or fermentation | Isolation and purification | Physical processing, and packaging |
| “Classical” fermentation to produce an API | Establishment of cell bank | Maintenance of the cell bank | Introduction of the cells into fermentation | Isolation and purification | Physical processing, and packaging |

^aThis table has been taken from the ICH Harmonised Tripartite Guideline: Active Pharmaceutical Ingredients Q7. Current Step 4 version, dated 10 November 2000.

1.2.10 This GMP guide does not apply to steps prior to the introduction of the defined “API starting material”.

2. Quality management

2.1 Principles

- 2.1.1 Quality shall be the responsibility of all persons involved in manufacturing.
- 2.1.2 Each manufacturer shall establish, document and implement an effective system for managing quality that involves the active participation of management and appropriate manufacturing personnel.
- 2.1.3 The system for managing quality shall encompass the organizational structure, procedures, processes and resources, as well as activities necessary to ensure confidence that the API will meet its intended specifications for quality and purity. All quality related activities shall be defined and documented.
- 2.1.4 There shall be a quality unit (s) that is independent of production and that fulfils both quality assurance (QA) and quality control (QC) responsibilities. This can be in the form of separate QA and QC units or a single individual or group, depending upon the size and structure of the organization.
- 2.1.5 The persons authorized to release intermediates and APIs shall be specified.
- 2.1.6 All quality related activities shall be recorded at the time they are performed.
- 2.1.7 Any deviation from established procedures shall be documented and explained. Critical deviations shall be investigated, and the investigation and its conclusions shall be documented.
- 2.1.8 No materials shall be released or used before the satisfactory completion of evaluation by the quality unit(s) unless there are appropriate systems in place to allow for such use (e.g. release under quarantine as described in section 10.20 or the use of raw materials or intermediates pending completion of evaluation).

2.1.9 Procedures shall exist for notifying responsible management in a timely manner of regulatory inspections, serious GMP deficiencies, product defects and related actions (e.g. quality related complaints, recalls and regulatory actions).

2.2 Responsibilities of the quality unit(s)

2.2.1 The quality unit(s) shall be involved in all quality-related matters.

2.2.2 The quality unit(s) shall review and approve all appropriate quality related documents.

2.2.3 The main responsibilities of the independent quality unit(s) shall not be delegated. These responsibilities shall be described in writing and shall include but not necessarily be limited to:

- (i) Releasing or rejecting all APIs. Releasing or rejecting intermediates for use outside the control of the manufacturing company.
- (ii) Establishing a system to release or reject raw materials, intermediates, packaging and labelling materials.
- (iii) Reviewing completed batch production and laboratory control records of critical process steps before release of the API for distribution.
- (iv) Making sure that critical deviations are investigated and resolved.
- (v) Approving all specifications and master production instructions.
- (vi) Approving all procedures impacting the quality of intermediates or APIs.
- (vii) Making sure that internal audits (self-inspections) are performed.
- (viii) Approving intermediate and API contract manufacturers.
- (ix) Approving changes that potentially impact quality of intermediates or APIs.
- (x) Reviewing and approving validation protocols and reports.
- (xi) Making sure that quality related complaint are investigated and resolved.
- (xii) Making sure that effective systems are used for maintaining and calibrating critical equipment.
- (xiii) Making sure that materials are appropriately tested and the results are reported.
- (xiv) Making sure that there are stability data to support retest or expiry dates and storage conditions on APIs and/or intermediates where appropriate.
- (xv) Performing product quality reviews (as defined in section 2.5).

2.3 Responsibility for production activities

The responsibility for production activities shall be described in writing, and shall include but not necessarily be limited to:

- (i) Preparing, reviewing, approving and distributing the instructions for the production of intermediates or APIs according to written procedures.
- (ii) Producing APIs and, when appropriate, intermediates according to preapproved instructions.
- (iii) Reviewing all production batch records and ensuring that these are completed and signed.
- (iv) Making sure that all production deviations are reported and evaluated and that critical deviations are investigated and the conclusions are recorded.
- (v) Making sure that production facilities are clean and when appropriate disinfected.
- (vi) Making sure that the necessary calibrations are performed and records kept.

- (vii) Making sure that the premises and equipment are maintained and records kept.
- (viii) Making sure that validation protocols and reports are reviewed and approved.
- (ix) Evaluating proposed changes in product, process or equipment.
- (x) Making sure that new and, when appropriate, modified facilities and equipment are qualified.

2.4 Internal audits (self-inspection)

- 2.4.1 In order to verify compliance with the principles of GMP for APIs, regular internal audits shall be performed in accordance with an approved schedule.
- 2.4.2 Audit findings and corrective actions shall be documented and brought to the attention of the responsible management of the firm. Agreed corrective actions shall be completed in a timely and effective manner.

2.5 Product quality review

- 2.5.1 Regular quality reviews of APIs shall be conducted with the objective of verifying the consistency of the process. Such reviews shall normally be conducted and documented annually and shall include at least a review of:
 - (i) critical in-process control and critical API test results;
 - (ii) all batches that failed to meet established specification(s);
 - (iii) all critical deviations or non-conformances and related investigations;
 - (iv) any changes carried out to the processes or analytical methods;
 - (v) results of the stability monitoring programme;
 - (vi) quality-related returns, complaints and recalls; and
 - (vii) adequacy of corrective actions.
- 2.5.2 The results of this review shall be evaluated and an assessment made of whether corrective action or any revalidation shall be undertaken. Reasons for such corrective action shall be documented. Agreed corrective actions shall be completed in a timely and effective manner.

3. Personnel

3.1 Personnel qualifications

- 3.1.1 There shall be an adequate number of personnel qualified by appropriate education, training and/or experience to perform and supervise the manufacture of intermediates and APIs.
- 3.1.2 The responsibilities of all personnel engaged in the manufacture of intermediates and APIs shall be specified in writing.
- 3.1.3 Training shall be regularly conducted by qualified individuals and shall cover, at a minimum, the particular operations that the employee performs, and GMP as it relates to the employees' functions. Records of training shall be maintained. Training shall be periodically assessed.

3.2 Personnel hygiene

- 3.2.1 Personnel shall practice good sanitation and health habits.

- 3.2.2 Personnel shall wear clean clothing suitable for the manufacturing activity with which they are involved and this clothing shall be changed when appropriate. Additional protective apparel, such as head, face, hand and arm coverings, shall be worn when necessary, to protect intermediates and APIs from contamination.
- 3.2.3 Personnel shall avoid direct contact with intermediates or APIs.
- 3.2.4 Smoking, eating, drinking, chewing and the storage of food shall be restricted to certain designated areas separate from the manufacturing areas.
- 3.2.5 Personnel with an infectious disease or who have open lesions on the exposed surface of the body shall not engage in activities that could result in compromising the quality of APIs. Any person shown at any time (either by medical examination or supervisory observation) to have an apparent illness or open lesions shall be excluded from activities where their health condition could adversely affect the quality of the APIs, until the condition is corrected or qualified medical personnel determine that the person's inclusion would not jeopardize the safety or quality of the APIs.

3.3 Consultants

- 3.3.1 Consultants advising on the manufacture and control of intermediates or APIs shall have sufficient education, training, and experience, or any combination thereof, to advise on the subject for which they are retained.
- 3.3.2 Records shall be maintained stating the name, address, qualifications and type of service provided by these consultants.

4. Buildings and facilities

4.1 Design and construction

- 4.1.1 Buildings and facilities used in the manufacture of intermediates and APIs shall be located, designed, and constructed to facilitate cleaning, maintenance and operations as appropriate to the type and stage of manufacture. Facilities shall also be designed to minimize potential contamination. Where microbiological specifications have been established for the intermediate or API, facilities shall also be designed to limit exposure to objectionable microbiological contaminants as appropriate.
- 4.1.2 Buildings and facilities shall have adequate space for the orderly placement of equipment and materials to prevent mix-ups and contamination.
- 4.1.3 Where the equipment itself (e.g. closed or contained systems) provides adequate protection of the material, such equipment can be located outdoors.
- 4.1.4 The flow of materials and personnel through the building or facilities shall be designed to prevent mix-ups or contamination.
- 4.1.5 There shall be defined areas or other control systems for the following activities:
- (i) receipt, identification, sampling, and quarantine of incoming materials, pending release or rejection;
 - (ii) quarantine before release or rejection of intermediates and APIs;
 - (iii) sampling of intermediates and APIs;

- (iv) holding rejected materials before further disposition (e.g. return, reprocessing or destruction);
- (v) storage of released materials;
- (vi) production operations;
- (vii) packaging and labelling operations; and
- (viii) laboratory operations.

4.1.6 Adequate, clean washing and toilet facilities shall be provided for personnel. These washing facilities shall be equipped with hot and cold water as appropriate, soap or detergent, air driers or single use towels. The washing and toilet facilities shall be separate from, but easily accessible to, manufacturing areas. Adequate facilities for showering and/or changing clothes shall be provided, when appropriate.

4.1.7 Laboratory areas and operations shall normally be separated from production areas. Some laboratory areas, in particular those used for in-process controls, can be located in production areas, provided the operations of the production process do not adversely affect the accuracy of the laboratory measurements, and the laboratory and its operations do not adversely affect the production process or intermediate or API.

4.2 Utilities

4.2.1 All utilities that could impact on product quality (e.g. steam, gases, compressed air, and heating, ventilation and air conditioning) shall be qualified and appropriately monitored and action shall be taken when limits are exceeded. Drawings for these utility systems shall be available.

4.2.2 Adequate ventilation, air filtration and exhaust systems shall be provided, where appropriate. These systems shall be designed and constructed to minimize risks of contamination and cross-contamination and shall include equipment for control of air pressure, microorganisms (if appropriate), dust, humidity, and temperature, as appropriate to the stage of manufacture. Particular attention shall be given to areas where APIs are exposed to the environment.

4.2.3 If air is recirculated to production areas, appropriate measures shall be taken to control risks of contamination and cross-contamination.

4.2.4 Permanently installed pipework shall be appropriately identified. This can be accomplished by identifying individual lines, documentation, computer control systems, or alternative means. Pipework shall be located to avoid risks of contamination of the intermediate or API.

4.2.5 Drains shall be of adequate size and shall be provided with an air break or a suitable device to prevent back-siphonage, when appropriate.

4.3 Water

4.3.1 Water used in the manufacture of APIs shall be demonstrated to be suitable for its intended use.

4.3.2 Unless otherwise justified, process water shall, at a minimum, meet WHO guidelines for drinking (potable) water quality.

4.3.3 If drinking (potable) water is insufficient to assure API quality, and tighter chemical and/or microbiological water quality specifications are called for, appropriate specifications for physical and

chemical attributes, total microbial counts, objectionable organisms and/or endotoxins shall be established.

4.3.4 Where water used in the process is treated by the manufacturer to achieve a defined quality, the treatment process shall be validated and monitored with appropriate action limits.

4.3.5 Where the manufacturer of a non-sterile API either intends or claims that it is suitable for use in further processing to produce a sterile FPP, water used in the final isolation and purification steps shall be monitored and controlled for total microbial counts, objectionable organisms and endotoxins.

4.4 Containment

4.4.1 Dedicated production areas, which can include facilities, air handling equipment and/or process equipment, shall be employed in the production of highly sensitizing materials, such as penicillins or cytotoxic drugs or sex hormones or anabolic or androgenic steroids.

4.4.2 Appropriate measures shall be established and implemented to prevent cross-contamination, e.g. from personnel or materials, moving from one dedicated area to another.

4.4.3 Any production activities (including weighing, milling or packaging) of highly toxic non-pharmaceutical materials shall not be conducted using the buildings and/or equipment being used for the production of APIs. Handling and storage of these highly toxic non-pharmaceutical materials shall be separate from APIs.

4.5 Lighting

4.5.1 Adequate lighting shall be provided in all areas to facilitate cleaning, maintenance and proper operations.

4.6 Sewage and refuse

4.6.1 Sewage, refuse and other waste (e.g. solids, liquids, or gaseous by-products from manufacturing) in and from buildings and the immediate surrounding area shall be disposed of in a safe, timely and sanitary manner. Containers and/or pipes for waste material shall be clearly identified.

4.7 Sanitation and maintenance

4.7.1 Buildings used in the manufacture of intermediates and APIs shall be properly maintained and repaired and kept in a clean condition.

4.7.2 Written procedures shall be established assigning responsibility for sanitation and describing the cleaning schedules, methods, equipment and materials to be used in cleaning buildings and facilities.

4.7.3 When necessary, written procedures shall also be established for the use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents and cleaning and sanitizing agents to prevent the contamination of equipment, raw materials, packaging or labelling materials, intermediates and APIs.

5. Process equipment

5.1 Design and construction

- 5.1.1 Equipment used in the manufacture of intermediates and APIs shall be of appropriate design and adequate size, and suitably located for its intended use, cleaning, sanitization (where appropriate) and maintenance.
- 5.1.2 Equipment shall be constructed so that surfaces that contact raw materials, intermediates or APIs do not alter the quality of the intermediates and APIs beyond the official or other established specifications.
- 5.1.3 Production equipment shall only be used within its qualified operating range.
- 5.1.4 Major equipment (e.g. reactors, storage containers) and permanently installed processing lines used during the production of an intermediate or API shall be appropriately identified.
- 5.1.5 Any substances associated with the operation of equipment, such as lubricants, heating fluids or coolants, shall not contact intermediates or APIs so as to alter their quality beyond the official or other established specifications. Any deviations from this shall be evaluated to ensure that there are no detrimental effects upon the fitness for purpose of the material. Wherever possible, food-grade lubricants and oils shall be used.
- 5.1.6 Closed or contained equipment shall be used whenever appropriate. Where open equipment is used, or equipment is opened, appropriate precautions shall be taken to minimize the risk of contamination.
- 5.1.7 A set of current drawings shall be maintained for equipment and critical installations (e.g. instrumentation and utility systems).

5.2 Equipment maintenance and cleaning

- 5.2.1 Schedules and procedures (including assignment of responsibility) shall be established for the preventive maintenance of equipment.
- 5.2.2 Written procedures shall be established for cleaning of equipment and its subsequent release for use in the manufacture of intermediates and APIs. Cleaning procedures shall contain sufficient details to enable operators to clean each type of equipment in a reproducible and effective manner. These procedures shall include:
 - (i) assignment of responsibility for cleaning of equipment;
 - (ii) cleaning schedules, including, where appropriate, sanitizing schedules;
 - (iii) a complete description of the methods and materials, including dilution of cleaning agents used to clean equipment;
 - (iv) when appropriate, instructions for disassembling and reassembling each article of equipment to ensure proper cleaning;
 - (v) instructions for the removal or obliteration of previous batch identification;
 - (vi) instructions for the protection of clean equipment from contamination prior to use;
 - (vii) inspection of equipment for cleanliness immediately before use, if practical; and
 - (viii) establishing the maximum time that may elapse between the completion of processing and equipment cleaning, when appropriate.
- 5.2.3 Equipment and utensils shall be cleaned, stored and, where appropriate, sanitized or sterilized to prevent contamination or carryover of a material that would alter the quality of the intermediate or API beyond the official or other established specifications.

- 5.2.4 Where equipment is assigned to continuous production or campaign production of successive batches of the same intermediate or API, this equipment shall be cleaned at appropriate intervals to prevent build-up and carry-over of contaminants (e.g. degradants or objectionable levels of microorganisms).
- 5.2.5 Non-dedicated equipment shall be cleaned between production of different materials to prevent cross-contamination.
- 5.2.6 Acceptance criteria for residues and the choice of cleaning procedures and cleaning agents shall be defined and justified.
- 5.2.7 Equipment shall be identified as to its contents and its cleanliness status by appropriate means.

5.3 Calibration

- 5.3.1 Control, weighing, measuring, monitoring and test equipment that is critical for assuring the quality of intermediates or APIs shall be calibrated according to written procedures and an established schedule.
- 5.3.2 Equipment calibrations shall be performed using standards traceable to certified standards, if these exist.
- 5.3.3 Records of these calibrations shall be maintained.
- 5.3.4 The current calibration status of critical equipment shall be known and verifiable.
- 5.3.5 Instruments that do not meet calibration criteria shall not be used.
- 5.3.6 Deviations from approved standards of calibration on critical instruments shall be investigated to determine if these could have had an impact on the quality of the intermediate(s) or API(s) manufactured using this equipment since the last successful calibration.

5.4 Computerized systems

- 5.4.1 GMP-related computerized systems shall be validated. The depth and scope of validation depends on the diversity, complexity and criticality of the computerized application.
- 5.4.2 Appropriate installation qualification and operational qualification shall demonstrate the suitability of computer hardware and software to perform assigned tasks.
- 5.4.3 Commercially available software that has been qualified does not require the same level of testing. If an existing system was not validated at the time of installation, a retrospective validation could be conducted if appropriate documentation is available.
- 5.4.4 Computerized systems shall have sufficient controls to prevent unauthorized access or changes to data. There shall be controls to prevent omissions in data (e.g the system being turned off and data not captured). There shall be a record of any data change made, the previous entry, the person who made the change and when the change was made.
- 5.4.5 Written procedures shall be available for the operation and maintenance of computerized systems.
- 5.4.6 Where critical data are being entered manually, there shall be an additional check on the accuracy of the data entered. This can be done by a second operator or by the system itself.
- 5.4.7 Incidents related to computerized systems that could affect the quality of intermediates or APIs or the reliability of records or test results shall be recorded and investigated.

- 5.4.8 Changes to the computerized system shall be made according to a change procedure and shall be formally authorized, documented and tested. Records shall be kept of all changes, including modifications and enhancements made to the hardware, software and any other critical component of the system. These records shall demonstrate that the system is maintained in a validated state.
- 5.4.9 A back-up system shall be provided so that there is no permanent loss of records due to system breakdown or failure. Means of ensuring data protection shall be established for all computerized systems.
- 5.4.10 Data may be recorded by a second means in addition to the computer system.

6. Documentation and records

6.1 Documentation system and specifications

- 6.1.1 All documents related to the manufacture of intermediates or APIs shall be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures. Such documents can be in paper or electronic form.
- 6.1.2 The issuance, revision, superseding and withdrawal of all documents shall be controlled with maintenance of revision histories.
- 6.1.3 A procedure shall be established for retaining all appropriate documents (e.g. development history reports, scale-up reports, technical transfer reports, process validation reports, training records, production records, control records and distribution records). The retention periods for these documents shall be specified.
- 6.1.4 All production, control and distribution records shall be retained for at least one year after the expiry date of the batch. For APIs with retest dates, records shall be retained for at least three years after the batch is completely distributed.
- 6.1.5 Entries in records shall be made indelibly in spaces provided for such entries, directly after performing the activities, and shall identify the person making the entry. Corrections to entries shall be dated and signed ensuring that the original entry remains readable.
- 6.1.6 During the retention period, originals or copies of records shall be readily available at the establishment where the activities described in these records occurred. Records that can be promptly retrieved from another location by electronic or other means are acceptable.
- 6.1.7 Specifications, instructions, procedures and records can be retained either as originals or as true copies such as photocopies, microfilm, microfiche, or other accurate reproductions of the original records. Where reduction techniques such as microfilming or electronic records are used, suitable retrieval equipment and a means to produce a hard copy shall be readily available.
- 6.1.8 Specifications shall be established and documented for raw materials, intermediates where necessary, APIs and labelling and packaging materials. In addition, specifications may be appropriate for certain other materials, such as process aids, gaskets or other materials used during the production of intermediates or APIs that could critically impact on quality. Acceptance criteria shall be established and documented for in-process controls.

6.1.9 If electronic signatures are used on documents they shall be authenticated and secure.

6.2 Equipment cleaning and use record

6.2.1 Records of major equipment use, cleaning, sanitization and/or sterilization and maintenance shall show the date, time (if appropriate), product and batch number of each batch processed in the equipment, and the person who performed the cleaning and maintenance.

6.2.2 If equipment is dedicated to manufacturing one intermediate or API, then individual equipment records are not necessary if batches of the intermediate or API follow in traceable sequence. In cases where dedicated equipment is employed, the records of cleaning, maintenance and use can be part of the batch record or maintained separately.

6.3 Records of raw materials, intermediates, API labelling and packaging materials

6.3.1 Records of raw materials, intermediates, API labelling and packaging materials shall be maintained including:

- (i) the name of the manufacturer, identity and quantity of each shipment of each batch of raw materials, intermediates or labelling and packaging materials for APIs; the name of the supplier; the supplier's control number(s), if known, or other identification number; the number allocated on receipt; and the date of receipt;
- (ii) the results of any test or examination performed and the conclusions derived from this;
- (iii) records tracing the use of materials;
- (iv) documentation of the examination and review of API labelling and packaging material for conformity with established specifications; and
- (v) the final decision regarding rejected raw materials, intermediates or API labelling and packaging materials.

6.3.2 Master (approved) labels shall be maintained for comparison to issued labels.

6.4 Master production instructions (master production and control records)

6.4.1 To ensure uniformity from batch to batch, master production instructions for each intermediate and API shall be prepared, dated and signed by one person and independently checked, dated and signed by a person in the quality unit(s).

6.4.2 Master production instructions shall include:

- (i) the name of the intermediate or API being manufactured and an identifying document reference code, if applicable;
- (ii) a complete list of raw materials and intermediates designated by names or codes sufficiently specific to identify any special quality characteristics;
- (iii) an accurate statement of the quantity or ratio of each raw material or intermediate to be used, including the unit of measure. Where the quantity is not fixed, the calculation for each batch size or rate of production shall be included. Variations to quantities shall be included where they are justified;
- (iv) the production location and major production equipment to be used;
- (v) detailed production instructions, including the:

- a. sequences to be followed,
 - b. ranges of process parameters to be used,
 - c. sampling instructions and in-process controls with their acceptance criteria, where appropriate,
 - d. time limits for completion of individual processing steps and/or the total process, where appropriate, and
 - e. expected yield ranges at appropriate phases of processing or time;
- (vi) where appropriate, special notations and precautions to be followed, or cross-references to these; and
- (vii) the instructions for storage of the intermediate or API to assure its suitability for use, including the labelling and packaging materials and special storage conditions with time limits, where appropriate.

6.5 Batch production records (batch production and control records)

- 6.5.1 Batch production records shall be prepared for each intermediate and API and shall include complete information relating to the production and control of each batch. The batch production record shall be checked before issuance to assure that it is the correct version and is a legible accurate reproduction of the appropriate master production instruction. If the batch production record is produced from a separate part of the master document, that document shall include a reference to the current master production instruction being used.
- 6.5.2 These records shall be numbered with a unique batch or identification number, dated and signed when issued. In continuous production, the product code, together with the date and time, can serve as the unique identifier until the final number is allocated.
- 6.5.3 Documentation of completion of each significant step in the batch production records (batch production and control records) shall include:
- (i) dates and, when appropriate, times;
 - (ii) identity of major equipment (e.g., reactors, driers and mills) used;
 - (iii) specific identification of each batch, including weights, measures, and batch numbers of raw materials, intermediates, or any reprocessed materials used during manufacturing;
 - (iv) actual results recorded for critical process parameters;
 - (v) any sampling performed;
 - (vi) signatures of the persons performing and directly supervising or checking each critical step in the operation;
 - (vii) in-process and laboratory test results;
 - (viii) actual yield at appropriate phases or times;
 - (ix) description of packaging and label for intermediate or API;
 - (x) representative label of API or intermediate if made commercially available;
 - (xi) any deviation noted, its evaluation, investigation conducted (if appropriate) or reference to that investigation if stored separately; and
 - (xii) results of release testing.

6.5.4 Written procedures shall be established and followed for investigating critical deviations or the failure of a batch of intermediate or API to meet specifications. The investigation shall extend to other batches that may have been associated with the specific failure or deviation.

6.6 Laboratory control records

6.6.1 Laboratory control records shall include complete data derived from all tests conducted to ensure compliance with established specifications and standards, including examinations and assays, as follows:

- (i) a description of samples received for testing, including the name of the material or its source, batch number or other distinctive code, the date the sample was taken and, where appropriate, the quantity and date the sample was received for testing;
- (ii) a statement of or reference to each test method used;
- (iii) a statement of the weight or measure of sample used for each test as described by the method;
- (iv) data on or cross reference to the preparation and testing of reference standards, reagents and standard solutions;
- (v) a complete record of all raw data generated during each test, in addition to graphs, charts and spectra from laboratory instrumentation, properly identified to show the specific material and batch tested;
- (vi) a record of all calculations performed in connection with the test, including, for example, units of measure, conversion factors and equivalency factors;
- (vii) a statement of the test results and how they compare with established acceptance criteria;
- (viii) the signature of the person who performed each test and the date(s) the tests were performed; and
- (ix) the date and signature of a second person showing that the original records have been reviewed for accuracy, completeness and compliance with established standards.

6.6.2 Complete records shall also be maintained for:

- (i) any modifications to an established analytical method;
- (ii) periodic calibration of laboratory instruments, apparatus, gauges and recording devices;
- (iii) all stability testing performed on APIs; and
- (iv) out of specification (OOS) investigations.

6.7 Batch production record review

6.7.1 Written procedures shall be established and followed for the review and approval of batch production and laboratory control records, including packaging and labelling, to determine compliance of the intermediate or API with established specifications before a batch is released or distributed.

6.7.2 Batch production and laboratory control records of critical process steps shall be reviewed and approved by the quality unit(s) before an API batch is released or distributed. Production and laboratory control records of non-critical process steps can be reviewed by qualified production personnel or other units following procedures approved by the quality unit(s).

6.7.3 All deviation, investigation and OOS reports shall be reviewed as part of the batch record review before the batch is released.

- 6.7.4 The quality unit(s) can delegate to the production unit the responsibility and authority for release of intermediates, except for those shipped outside the control of the manufacturing company.

7. Materials management

7.1 General controls

- 7.1.1 There shall be written procedures describing the receipt, identification, quarantine, storage, handling, sampling, testing and approval or rejection of materials.
- 7.1.2 Manufacturers of intermediates and/or APIs shall have a system for evaluating the suppliers of critical materials.
- 7.1.3 Materials shall be purchased against an agreed specification, from a supplier or suppliers approved by the quality unit(s).
- 7.1.4 If the supplier of a critical material is not the manufacturer of that material, the name and address of that manufacturer shall be known to the intermediate and/or API manufacturer.
- 7.1.5 Changing the source of supply of critical raw materials shall be done according to clause 13, Change control.

7.2 Receipt and quarantine

- 7.2.1 Upon receipt and before acceptance, each container or grouping of containers of materials shall be examined visually for correct labelling (including correlation between the name used by the supplier and the in-house name, if these are different), damage to containers, broken seals and evidence of tampering or contamination. Materials shall be held under quarantine until they have been sampled, examined or tested as appropriate, and then released for use.
- 7.2.2 Before incoming materials are mixed with existing stocks (e.g. solvents or stocks in silos), they shall be identified as correct, tested, if appropriate, and released. Procedures shall be available to prevent discharging incoming materials wrongly into the existing stock.
- 7.2.3 If bulk deliveries are made in non-dedicated tankers, there shall be assurance of no cross-contamination from the tanker. Means of providing this assurance could include one or more of the following:
- (i) certificate of cleaning;
 - (ii) testing for trace impurities;
 - (iii) audit of the supplier.
- 7.2.4 Large storage containers, and their attendant manifolds, filling and discharge lines shall be appropriately identified.
- 7.2.5 Each container or grouping of containers (batches) of materials shall be assigned and identified with a distinctive code, batch or receipt number. This number shall be used in recording the disposition of each batch. A system shall be in place to identify the status of each batch.

7.3 Sampling and testing of incoming production materials

- 7.3.1 At least one test to verify the identity of each batch of material shall be conducted, with the exception of the materials described below in section 7.32. A supplier's certificate of analysis can be used in place of performing other tests, provided that the manufacturer has a system in place to evaluate suppliers.
- 7.3.2 Supplier approval shall include an evaluation that provides adequate evidence (e.g. past quality history) that the manufacturer can consistently provide material meeting specifications. Full analyses shall be conducted on at least three batches before reducing in-house testing. However, as a minimum, a full analysis shall be performed at appropriate intervals and compared with the certificates of analysis. Reliability of certificates of analysis shall be checked at regular intervals.
- 7.3.3 Processing aids, hazardous or highly toxic raw materials, other special materials or materials transferred to another unit within the company's control do not need to be tested if the manufacturer's certificate of analysis is obtained, showing that these raw materials conform to established specifications. Visual examination of containers, labels and recording of batch numbers shall help in establishing the identity of these materials. The lack of on-site testing for these materials shall be justified and documented.
- 7.3.4 Samples shall be representative of the batch of material from which they are taken. Sampling methods shall specify the number of containers to be sampled, which part of the container to sample, and the amount of material to be taken from each container. The decision on the number of containers to sample and the sample size shall be based upon a sampling plan that takes into consideration the criticality of the material, variability of the material, past quality history of the supplier and the quantity needed for analysis.
- 7.3.5 Sampling shall be conducted at defined locations and by procedures designed to prevent contamination of the material sampled and contamination of other materials.
- 7.3.6 Containers from which samples are withdrawn shall be opened carefully and subsequently reclosed. They shall be marked to indicate that a sample has been taken.

7.4 Storage

- 7.4.1 Materials shall be handled and stored in such a manner as to prevent degradation, contamination and cross-contamination.
- 7.4.2 Materials stored in fibre drums, bags or boxes shall be stored off the floor and, when appropriate, suitably spaced to permit cleaning and inspection.
- 7.4.3 Materials shall be stored under conditions and for a period that will have no adverse effect on their quality and shall normally be controlled so that the oldest stock is used first.
- 7.4.4 Certain materials in suitable containers can be stored outdoors, provided identifying labels remain legible and containers are appropriately cleaned before opening and use.
- 7.4.5 Rejected materials shall be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their unauthorized use in manufacturing.

7.5 Re-evaluation

Materials shall be re-evaluated as appropriate to determine their suitability for use (e.g. after prolonged storage or exposure to heat or humidity).

8. Production and in-process controls

8.1 Production operations

8.1.1 Raw materials for manufacturing of intermediates and APIs shall be weighed or measured under appropriate conditions that do not affect their suitability for use. Weighing and measuring devices shall be of suitable accuracy for the intended use.

8.1.2 If a material is subdivided for later use in production operations, the container receiving the material shall be suitable and shall be so identified that the following information is available:

- (i) material name and/or item code;
- (ii) receiving or control number;
- (iii) weight or measure of material in the new container; and
- (iv) re-evaluation or retest date if appropriate.

8.1.3 Critical weighing, measuring or subdividing operations shall be witnessed or subjected to an equivalent control. Prior to use, production personnel shall verify that the materials are those specified in the batch record for the intended intermediate or API.

8.1.4 Other critical activities shall be witnessed or subjected to an equivalent control.

8.1.5 Actual yields shall be compared with expected yields at designated steps in the production process. Expected yields with appropriate ranges shall be established based on previous laboratory, pilot scale or manufacturing data. Deviations in yield associated with critical process steps shall be investigated to determine their impact or potential impact on the resulting quality of affected batches.

8.1.6 Any deviation shall be documented and explained. Any critical deviation shall be investigated.

8.1.7 The processing status of major units of equipment shall be indicated either on the individual units of equipment or by appropriate documentation, computer control systems or alternative means.

8.1.8 Materials to be reprocessed or reworked shall be appropriately controlled to prevent unauthorized use.

8.2 Time limits

8.2.1 If time limits are specified in the master production instruction (see section 6.4.2), these time limits shall be met to ensure the quality of intermediates and APIs. Deviations shall be documented and evaluated. Time limits may be inappropriate when processing to a target value (e.g. pH adjustment, hydrogenation or drying to a predetermined specification) because completion of reactions or processing steps are determined by in- process sampling and testing.

8.2.2 Intermediates held for further processing shall be stored under appropriate conditions to ensure their suitability for use.

8.3 In-process sampling and controls

- 8.3.1 Written procedures shall be established to monitor the progress and control the performance of processing steps that cause variability in the quality characteristics of intermediates and APIs. In-process controls and their acceptance criteria shall be defined based on the information gained during the development stage or historical data.
- 8.3.2 The acceptance criteria and type and extent of testing can depend on the nature of the intermediate or API being manufactured, the reaction or process step being conducted and the degree to which the process introduces variability in the product's quality. Less stringent in-process controls may be appropriate in early processing steps, whereas tighter controls may be appropriate for later processing steps (e.g. isolation and purification steps).
- 8.3.3 Critical in-process controls (and critical process monitoring), including the control points and methods, shall be stated in writing and approved by the quality unit(s).
- 8.3.4 In-process controls can be performed by qualified production department personnel and the process adjusted without prior quality unit(s)' approval if the adjustments are made within pre-established limits approved by the quality unit(s). All tests and results shall be fully documented as part of the batch record.
- 8.3.5 Written procedures shall describe the sampling methods for in-process materials, intermediates and APIs. Sampling plans and procedures shall be based on scientifically sound sampling practices.
- 8.3.6 In-process sampling shall be conducted using procedures designed to prevent contamination of the sampled material and other intermediates or APIs. Procedures shall be established to ensure the integrity of samples after collection.
- 8.3.7 OOS investigations are not normally needed for in-process tests that are performed for the purpose of monitoring and/or adjusting the process.

8.4 Blending batches of intermediates or APIs

- 8.4.1 For the purpose of this document, blending is defined as the process of combining materials within the same specification to produce a homogeneous intermediate or API. In-process mixing of fractions from single batches (e.g. collecting several centrifuge loads from a single crystallization batch) or combining fractions from several batches for further processing is considered to be part of the production process and is not considered to be blending.
- 8.4.2 OOS batches shall not be blended with other batches for the purpose of meeting specifications. Each batch incorporated into the blend shall have been manufactured using an established process and shall have been individually tested and found to meet appropriate specifications prior to blending.
- 8.4.3 Acceptable blending operations include but are not limited to:
- (i) blending of small batches to increase batch size;
 - (ii) blending of tailings (i.e. relatively small quantities of isolated material) from batches of the same intermediate or API to form a single batch.
- 8.4.4 Blending processes shall be adequately controlled and documented and the blended batch shall be tested for conformance to established specifications where appropriate.

- 8.4.5 The batch record of the blending process shall allow traceability back to the individual batches that make up the blend.
- 8.4.6 Where physical attributes of the API are critical (e.g. APIs intended for use in solid oral dosage forms or suspensions), blending operations shall be validated to show homogeneity of the combined batch. Validation shall include testing of critical attributes (e.g. particle size distribution, bulk density and tap density) that may be affected by the blending process.
- 8.4.7 If the blending could adversely affect stability, stability testing of the final blended batches shall be performed.
- 8.4.8 The expiry or retest date of the blended batch shall be based on the manufacturing date of the oldest tailings or batch in the blend.

8.5 Contamination control

- 8.5.1 Residual materials can be carried over into successive batches of the same intermediate or API if there is adequate control. Examples include residue adhering to the wall of a micronizer, residual layer of damp crystals remaining in a centrifuge bowl after discharge and incomplete discharge of fluids or crystals from a processing vessel upon transfer of the material to the next step in the process. Such carry-over shall not result in the carry-over of degradants or microbial contamination that may adversely alter the established impurity profile of the API.
- 8.5.2 Production operations shall be conducted in a manner that will prevent contamination of intermediates or APIs by other materials.
- 8.5.3 Precautions to avoid contamination shall be taken when APIs are handled after purification.

9. Packaging and identification labelling of APIs and intermediates

9.1 General

- 9.1.1 There shall be written procedures describing the receipt, identification, quarantine, sampling, examination and/or testing and release and handling of packaging and labelling materials.
- 9.1.2 Packaging and labelling materials shall conform to established specifications. Those that do not comply with such specifications shall be rejected to prevent their use in operations for which they are unsuitable.
- 9.1.3 Records shall be maintained for each shipment of labels and packaging materials showing receipt, examination, or testing and whether they are accepted or rejected.

9.2 Packaging materials

- 9.2.1 Containers shall provide adequate protection against deterioration or contamination of the intermediate or API that may occur during transportation and recommended storage.
- 9.2.2 Containers shall be clean and, where indicated by the nature of the intermediate or API, sanitized to ensure that they are suitable for their intended use. These containers shall not be reactive, additive or absorptive to ensure that they do not alter the quality of the intermediate or API beyond the specified limits.

- 9.2.3 If containers are reused, they shall be cleaned in accordance with documented procedures and all previous labels shall be removed or defaced.

9.3 Label issuance and control

- 9.3.1 Access to the label storage areas shall be limited to authorized personnel.
- 9.3.2 Procedures shall be used to reconcile the quantities of labels issued, used and returned and to evaluate discrepancies found between the number of containers labelled and the number of labels issued. Such discrepancies shall be investigated and the investigation shall be approved by the quality unit(s).
- 9.3.3 All excess labels bearing batch numbers or other batch-related printing shall be destroyed. Returned labels shall be retained and stored in a manner that prevents mix-ups and provides proper identification.
- 9.3.4 Obsolete and out dated labels shall be destroyed.
- 9.3.5 Printing devices used to print labels for packaging operations shall be controlled to ensure that all imprinting conforms to the print specified in the batch production record.
- 9.3.6 Printed labels issued for a batch shall be carefully examined for proper identity and conformity to specifications in the master production record. The results of this examination shall be documented.
- 9.3.7 A printed label representative of those used shall be included in the batch production record.

9.4 Packaging and labelling operations

- 9.4.1 There shall be documented procedures designed to ensure that the correct packaging materials and labels are used.
- 9.4.2 Labelling operations shall be designed to prevent mix-ups. They shall be physically or spatially separated from operations involving other intermediates or APIs.
- 9.4.3 Labels used on containers of intermediates or APIs shall indicate the name or identifying code, the batch number of the product and the storage conditions, when such information is critical to assure the quality of the intermediate or API.
- 9.4.4 If the intermediate or API is intended to be transferred outside the control of the manufacturer's material management system, the name and address of the manufacturer, quantity of contents and special transport conditions and any special legal requirements shall also be included on the label. For intermediates or APIs with an expiry date, this date shall be indicated on the label and certificate of analysis. For intermediates or APIs with a retest date, the retest date shall be indicated on the label and/or certificate of analysis.
- 9.4.5 Packaging and labelling facilities shall be inspected immediately before use to ensure that all materials not needed for the next packaging operation have been removed. This examination shall be documented in the batch production records, the facility log or other documentation system.
- 9.4.6 Packaged and labelled intermediates or APIs shall be examined to ensure that containers and packages in the batch have the correct label. This examination shall be part of the packaging operation. Results of these examinations shall be recorded in the batch production or control records.

- 9.4.7 Intermediate or API containers that are transported outside the manufacturer's control shall be sealed in a manner such that, if the seal is breached or missing, the recipient will be alerted to the possibility that the contents may have been altered.

10. Storage and distribution

10.1 Warehousing procedures

- 10.1.1 Facilities shall be available for the storage of all materials under appropriate conditions (e.g. controlled temperature and humidity when necessary). Records shall be maintained of these conditions if they are critical for the maintenance of material characteristics.
- 10.1.2 Unless there is an alternative system to prevent the unintentional or unauthorized use of quarantined, rejected, returned or recalled materials, separate storage areas shall be assigned for their temporary storage until the decision as to their future use has been taken.

10.2 Distribution procedures

- 10.2.1 APIs and intermediates shall only be released for distribution to third parties after they have been released by the quality unit(s). APIs and intermediates can be transferred under quarantine to another unit under the company's control when authorized by the quality unit(s) and if appropriate controls and documentation are in place.
- 10.2.2 APIs and intermediates shall be transported in a manner that does not adversely affect their quality.
- 10.2.3 Special transport or storage conditions for an API or intermediate shall be stated on the label.
- 10.2.4 The manufacturer shall ensure that the contract acceptor (contractor) for transportation of the API or intermediate knows and follows the appropriate transport and storage conditions.
- 10.2.5 A system shall be in place by which the distribution of each batch of intermediate and/or API can be readily determined to permit its recall.

11. Laboratory controls

11.1 General controls

- 11.1.1 The independent quality unit(s) shall have at its disposal adequate laboratory facilities.
- 11.1.2 There shall be documented procedures describing sampling, testing, approval or rejection of materials and recording and storage of laboratory data. Laboratory records shall be maintained in accordance with section 6.6.
- 11.1.3 All specifications, sampling plans and test procedures shall be scientifically sound and appropriate to ensure that raw materials, intermediates, APIs, labels and packaging materials conform to established standards of quality and/or purity. Specifications and test procedures shall be consistent with those included in the registration/filing. There can be specifications in addition to those in the registration/filing. Specifications, sampling plans and test procedures, including changes to them, shall be drafted by the appropriate organizational unit and reviewed and approved by the quality unit(s).

- 11.1.4 Appropriate specifications shall be established for APIs in accordance with accepted standards and be consistent with the manufacturing process. The specifications shall include a control of the impurities (e.g. organic impurities, inorganic impurities and residual solvents). If the API has a specification for microbiological purity, appropriate action limits for total microbial counts and objectionable organisms shall be established and met. If the API has a specification for endotoxins, appropriate action limits shall be established and met.
- 11.1.5 Laboratory controls shall be followed and documented at the time of performance. Any departures from the above-described procedures shall be documented and explained.
- 11.1.6 Any OOS result obtained shall be investigated and documented according to a procedure. This procedure shall require analysis of the data, assessment of whether a significant problem exists, allocation of the tasks for corrective actions and conclusions. Any resampling and/or retesting after OOS results shall be performed according to a documented procedure.
- 11.1.7 Reagents and standard solutions shall be prepared and labelled following written procedures. “Use by” dates shall be applied as appropriate for analytical reagents or standard solutions.
- 11.1.8 Primary reference standards shall be obtained as appropriate for the manufacture of APIs. The source of each primary reference standard shall be documented. Records shall be maintained of each primary reference standard’s storage and use in accordance with the supplier’s recommendations. Primary reference standards obtained from an officially recognized source are normally used without testing if stored under conditions consistent with the supplier’s recommendations.
- 11.1.9 Where a primary reference standard is not available from an officially recognized source, an “in-house primary standard” shall be established. Appropriate testing shall be performed to establish fully the identity and purity of the primary reference standard. Appropriate documentation of this testing shall be maintained.
- 11.1.10 Secondary reference standards shall be appropriately prepared, identified, tested, approved and stored. The suitability of each batch of secondary reference standard shall be determined prior to first use by comparing against a primary reference standard. Each batch of secondary reference standard shall be periodically requalified in accordance with a written protocol.

11.2 Testing of intermediates and APIs

- 11.2.1 For each batch of intermediate and API, appropriate laboratory tests shall be conducted to determine conformance to specifications.
- 11.2.2 An impurity profile describing the identified and unidentified impurities present in a typical batch produced by a specific controlled production process shall normally be established for each API. The impurity profile shall include the identity or some qualitative analytical designation (e.g. retention time), the range of each impurity observed and classification of each identified impurity (e.g. inorganic, organic or solvent). The impurity profile is normally dependent upon the production process and origin of the API. Impurity profiles are normally not necessary for APIs of

herbal or animal tissue origin. Biotechnology considerations are covered in ICH Guideline Q6B (1).

11.2.3 The impurity profile shall be compared at appropriate intervals with the impurity profile in the regulatory submission or compared with historical data in order to detect changes to the API resulting from modifications to raw materials, equipment operating parameters or the production process.

11.2.4 Appropriate microbiological tests shall be conducted on each batch of intermediate and API where microbial quality is specified.

11.3 Validation of analytical procedures

See section 12 of this part.

11.4 Certificates of analysis

11.4.1 Authentic certificates of analysis shall be issued for each batch of intermediate or API on request.

11.4.2 Information on the name of the intermediate or API, including where appropriate its grade, the batch number and the date of release, shall be provided on the certificate of analysis. For intermediates or APIs with an expiry date, the expiry date shall be provided on the label and certificate of analysis. For intermediates or APIs with a retest date, the retest date shall be indicated on the label and/or certificate of analysis.

11.4.3 The certificate shall list each test performed in accordance with compendial or customer requirements, including the acceptance limits and the numerical results obtained (if test results are numerical).

11.4.4 Certificates shall be dated and signed by authorized personnel from the quality unit(s) and shall show the name, address and telephone number of the original manufacturer. Where the analysis has been carried out by a repacker or reprocessor, the certificate of analysis shall show the name, address and telephone number of the repacker or reprocessor and a reference to the name of the original manufacturer.

11.4.5 If new certificates are issued by or on behalf of repackers or reproducers, agents or brokers, these certificates shall show the name, address and telephone number of the laboratory that performed the analysis. They shall also contain a reference to the name and address of the original manufacturer and to the original batch certificate, a copy of which shall be attached.

11.5 Stability monitoring of APIs

11.5.1 A documented, on-going testing programme shall be designed to monitor the stability characteristics of APIs and the results shall be used to confirm appropriate storage conditions and retest or expiry dates.

11.5.2 The test procedures used in stability testing shall be validated and be stability-indicating.

11.5.3 Stability samples shall be stored in containers that simulate the market container. For example, if the API is marketed in bags within fibre drums, stability samples can be packaged in bags of the

same material and in smaller drums of similar or identical material composition to the drums in which the API is marketed.

- 11.5.4 Normally the first three commercial production batches shall be placed on the stability monitoring programme to confirm the retest or expiry date. However, where data from previous studies show that the API is expected to remain stable for at least two years, fewer than three batches can be used.
- 11.5.5 Thereafter at least one batch per year of API manufactured (unless none is produced that year) shall be added to the stability monitoring programme and tested at least annually to confirm the stability.
- 11.5.6 For APIs with short shelf-lives, testing shall be done more frequently. For example, for those biotechnological/biological and other APIs with shelf-lives of one year or less, stability samples shall be obtained and shall be tested monthly for the first three months, and at three-monthly intervals after that. When data exist that confirm that the stability of the API is not compromised, elimination of specific test intervals (e.g. nine-month testing) can be considered.

11.6 Expiry and retest dating

- 11.6.1 When an intermediate is intended to be transferred outside the control of the manufacturer's material management system and an expiry or retest date is assigned, supporting stability information shall be available (e.g. published data and test results).
- 11.6.2 An API expiry or retest date shall be based on an evaluation of data derived from stability studies. Common practice is to use a retest date, not an expiration date.
- 11.6.3 Preliminary API expiry or retest dates can be based on pilot-scale batches if:
- (i) the pilot batches employ a method of manufacture and a procedure that simulates the final process to be used on a commercial manufacturing scale; and
 - (ii) the quality of the API represents the material to be made on a commercial scale.
- 11.6.4 A representative sample shall be taken for the purpose of performing a retest.

11.7 Reserve/retention samples

- 11.7.1 The packaging and holding of reserve samples is for the purpose of potential future evaluation of the quality of batches of API and not for future stability testing.
- 11.7.2 Appropriately identified reserve samples of each batch of API shall be retained for one year after the expiry date assigned by the manufacturer to the batch, or for three years after distribution of the batch, whichever is the longer. For APIs with retest dates, similar reserve samples shall be retained for three years after the batch has been completely distributed by the manufacturer.
- 11.7.3 The reserve sample shall be stored in the same packaging system in which the API is stored or in one that is equivalent to or more protective than the marketed packaging system. Sufficient quantities shall be retained to conduct at least two full compendial analyses or, when there is no pharmacopoeial monograph, two full specification analyses.

12. Validation**12.1 Validation policy**

- 12.1.1 The company's overall policy, intentions and approach to validation, including the validation of production processes, cleaning procedures, analytical methods, in-process control test procedures, computerized systems and personnel responsible for design, review, approval and documentation of each validation phase, shall be documented.
- 12.1.2 The critical parameters and attributes shall normally be identified during the development stage or from historical data and the ranges necessary for the reproducible operation shall be defined. This shall include:
- (i) defining the API in terms of its critical product attributes;
 - (ii) identifying process parameters that could affect the critical quality attributes of the API;
 - (iii) determining the range for each critical process parameter expected to be used during routine manufacturing and process control.
- 12.1.3 Validation shall extend to those operations determined to be critical to the quality and purity of the API.

12.2 Validation documentation

- 12.2.1 A written validation protocol shall be established that specifies how validation of a particular process will be conducted. The protocol shall be reviewed and approved by the quality unit(s) and other designated units.
- 12.2.2 The validation protocol shall specify critical process steps and acceptance criteria as well as the type of validation to be conducted (e.g. retrospective, prospective or concurrent) and the number of process runs.
- 12.2.3 A validation report that cross-references the validation protocol shall be prepared, summarizing the results obtained, commenting on any deviations observed and drawing the appropriate conclusions, including recommending changes to correct deficiencies.
- 12.2.4 Any variations from the validation protocol shall be documented with appropriate justification.

12.3 Qualification

- 12.3.1 Before starting process validation activities, appropriate qualification of critical equipment and ancillary systems shall be completed. Qualification is usually carried out by conducting the following activities, individually or combined:
- (i) Design Qualification (DQ): documented verification that the proposed design of the facilities, equipment, or systems is suitable for the intended purpose;
 - (ii) Installation Qualification (IQ): documented verification that the equipment or systems, as installed or modified, comply with the approved design, the manufacturer's recommendations and/or user requirements;

- (iii) Operational Qualification (OQ): documented verification that the equipment or systems, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges;
- (iv) Performance Qualification (PQ): documented verification that the equipment and ancillary systems, as connected together, can perform effectively and reproducibly based on the approved process method and specifications.

12.4 Approaches to process validation

- 12.4.1 Process Validation (PV) is the documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce an intermediate or API meeting its predetermined specifications and quality attributes.
- 12.4.2 There are three approaches to validation. Prospective validation is the preferred approach, but there are exceptions where the other approaches can be used. These three approaches and their applicability are outlined below.
- 12.4.3 Prospective validation shall normally be performed for all API processes as defined in section 12.1.3. Prospective validation performed on an API process shall be completed before the commercial distribution of the FPP manufactured from that API.
- 12.4.4 Concurrent validation can be conducted when data from replicate production runs are unavailable because only a limited number of API batches have been produced, API batches are produced infrequently, or API batches are produced by a validated process that has been modified. Prior to the completion of concurrent validation, batches can be released and used in FPPs for commercial distribution based on thorough monitoring and testing of the API batches.
- 12.4.5 An exception can be made for retrospective validation for well- established processes that have been used without significant changes to API quality due to changes in raw materials, equipment, systems, facilities or the production process. This validation approach may be used where:
 - (1) Critical quality attributes and critical process parameters have been identified.
 - (2) Appropriate in-process acceptance criteria and controls have been established.
 - (3) There have not been significant process or product failures attributable to causes other than operator error or equipment failures unrelated to equipment suitability.
 - (4) Impurity profiles have been established for the existing API.
- 12.4.6 Batches selected for retrospective validation shall be representative of all batches made during the review period, including any batches that failed to meet specifications, and shall be sufficient in number to demonstrate process consistency. Retained samples can be tested to obtain data to retrospectively validate the process.

12.5 Process validation programme

- 12.5.1 The number of process runs for validation shall depend on the complexity of the process or the magnitude of the process change being considered. For prospective and concurrent validation, three consecutive successful production batches shall be used as a guide, but there may be situations

where additional process runs are warranted to prove consistency of the process (e.g. complex API processes or API processes with prolonged completion times). Generally, for retrospective validation, data from 10 to 30 consecutive batches shall be examined to assess process consistency, but fewer batches can be examined if justified.

12.5.2 Critical process parameters shall be controlled and monitored during process validation studies. Process parameters unrelated to quality, such as variables controlled to minimize energy consumption or equipment use, need not be included in the process validation.

12.5.3 Process validation shall confirm that the impurity profile for each API is within the limits specified. The impurity profile shall be comparable to or better than historical data and, where applicable, the profile determined during process development or for batches used for pivotal clinical and toxicological studies.

12.6 Periodic review of validated systems

Systems and processes shall be periodically evaluated to verify that they are still operating in a valid manner. Where no significant changes have been made to the system or process, and a quality review confirms that the system or process is consistently producing material meeting its specifications, there is normally no need for revalidation.

12.7 Cleaning validation

12.7.1 Cleaning procedures shall normally be validated. In general cleaning validation shall be directed to those situations or process steps where contamination or carry-over of materials poses the greatest risk to API quality. For example, in early production it may be unnecessary to validate equipment cleaning procedures where residues are removed by subsequent purification steps.

12.7.2 Validation of cleaning procedures shall reflect actual equipment usage patterns. If various APIs or intermediates are manufactured in the same equipment and the equipment is cleaned by the same process, a representative intermediate or API can be selected for cleaning validation. This selection shall be based on the solubility and difficulty of cleaning and the calculation of residue limits based on potency, toxicity and stability.

12.7.3 The cleaning validation protocol shall describe the equipment to be cleaned, procedures, materials, acceptable cleaning levels, parameters to be monitored and controlled and analytical methods. The protocol shall also indicate the type of samples to be obtained and how they are collected and labelled.

12.7.4 Sampling shall include swabbing, rinsing or alternative methods (e.g. direct extraction), as appropriate, to detect both insoluble and soluble residues. The sampling methods used shall be capable of quantitatively measuring levels of residues remaining on the equipment surfaces after cleaning. Swab sampling may be impractical when product contact surfaces are not easily accessible due to equipment design and/or process limitations (e.g. inner surfaces of hoses, transfer pipes, reactor tanks with small ports for handling toxic materials and small intricate equipment such as micronizers and microfluidizers).

- 12.7.5 Validated analytical methods with the sensitivity to detect residues or contaminants shall be used. The detection limit for each analytical method shall be sufficiently sensitive to detect the established acceptable level of the residue or contaminant. The method's attainable recovery level shall be established. Residue limits shall be practical, achievable and verifiable and be based on the most deleterious residue. Limits can be established based on the minimum known pharmacological, toxicological or physiological activity of the API or its most deleterious component.
- 12.7.6 Equipment cleaning or sanitization studies shall address microbiological and endotoxin contamination for those processes where there is a need to reduce total microbiological count or endotoxins in the API, or other processes where such contamination could be of concern (e.g. non-sterile APIs used to manufacture sterile products).
- 12.7.7 Cleaning procedures shall be monitored at appropriate intervals after validation to ensure that these procedures are effective when used during routine production. Equipment cleanliness can be monitored by analytical testing and visual examination, where feasible. Visual inspection can allow detection of gross contamination concentrated in small areas that could otherwise remain undetected by sampling and/or analysis.

12.8 Validation of analytical methods

- 12.8.1 Analytical methods shall be validated unless the method employed is included in the relevant pharmacopoeia or other recognized standard reference. The suitability of all testing methods used shall nonetheless be verified under actual conditions of use and documented.
- 12.8.2 Methods shall be validated to include consideration of characteristics included within the ICH guidelines on validation of analytical methods. The degree of analytical validation performed shall reflect the purpose of the analysis and the stage of the API production process.
- 12.8.3 Appropriate qualification of analytical equipment shall be considered before starting validation of analytical methods.
- 12.8.4 Complete records shall be maintained of any modification of a validated analytical method. Such records shall include the reason for the modification and appropriate data to verify that the modification produces results that are as accurate and reliable as the established method.

13. Change control

- 13.1 A formal change control system shall be established to evaluate all changes that may affect the production and control of the intermediate or API.
- 13.2 Written procedures shall cover the identification, documentation, appropriate review, and approval of changes in raw materials, specifications, analytical methods, facilities, support systems, equipment (including computer hardware), processing steps, labelling and packaging materials and computer software.
- 13.3 Any proposals for relevant changes to GMP shall be drafted, reviewed and approved by the appropriate organizational units and reviewed and approved by the quality unit(s).
- 13.4 The potential impact of the proposed change on the quality of the intermediate or API shall be evaluated. A classification procedure may help in determining the level of testing, validation and documentation needed

to justify changes to a validated process. Changes can be classified (e.g. as minor or major) depending on their nature and extent and the effects these changes may have on the process. Scientific judgement shall be used to determine what additional testing and validation studies are appropriate to justify a change in a validated process.

- 13.5 When implementing approved changes, measures shall be taken to ensure that all documents affected by the changes are revised.
- 13.6 After the change has been implemented there shall be an evaluation of the first batches produced or tested under the change.
- 13.7 The potential for critical changes to affect established retest or expiry dates shall be evaluated. If necessary, samples of the intermediate or API produced by the modified process can be placed on an accelerated stability programme and/or can be added to the stability monitoring programme.
- 13.8 Manufacturers of the current dosage form shall be notified of changes from established production and process control procedures that can impact the quality of the API.

14. Rejection and reuse of materials

14.1 Rejection

- 14.1.1 Intermediates and APIs failing to meet established specifications shall be identified as such and quarantined. These intermediates or APIs can be reprocessed or reworked as described below. The final disposition of rejected materials shall be recorded.

14.2 Reprocessing

- 14.2.1 Introducing an intermediate or API, including one that does not conform to standards or specifications, back into the process and reprocessing by repeating a crystallization step or other appropriate chemical or physical manipulation steps (e.g. distillation, filtration, chromatography, milling) that are part of the established manufacturing process is generally considered acceptable. However, if such reprocessing is used for a majority of batches it shall be included as part of the standard manufacturing process.
- 14.2.2 Continuation of a process step after an in-process control test has shown that the step is incomplete is considered to be part of the normal process. This is not considered to be reprocessing.
- 14.2.3 Introducing unreacted material back into a process and repeating a chemical reaction is considered to be reprocessing unless it is part of the established process. Such reprocessing shall be preceded by careful evaluation to ensure that the quality of the intermediate or API is not adversely affected due to the potential formation of by-products and overreacted materials.

14.3 Reworking

- 14.3.1 Before a decision is taken to rework batches that do not conform to established standards or specifications, an investigation into the reason for non-conformance shall be performed.
- 14.3.2 Batches that have been reworked shall be subjected to appropriate evaluation, testing, stability testing if warranted and documentation to show that the reworked product is of equivalent quality to that produced by the original process. Concurrent validation is often the appropriate validation

approach for rework procedures. This allows a protocol to define the rework procedure, how it will be carried out and the expected results. If there is only one batch to be reworked, then a report can be written and the batch released once it is found to be acceptable.

- 14.3.3 Procedures shall provide for comparing the impurity profile of each reworked batch with batches manufactured by the established process. Where routine analytical methods are inadequate to characterize the reworked batch, additional methods shall be used.

14.4 Recovery of materials and solvents

- 14.4.1 Recovery (e.g. from mother liquor or filtrates) of reactants, intermediates or the API is considered acceptable, provided that approved procedures exist for the recovery and the recovered materials meet specifications suitable for their intended use.
- 14.4.2 Solvents can be recovered and reused in the same processes or in different processes, provided that the recovery procedures are controlled and monitored to ensure that solvents meet appropriate standards before reuse or comingling with other approved materials.
- 14.4.3 Fresh and recovered solvents and reagents can be combined if adequate testing has shown their suitability for all manufacturing processes in which they may be used.
- 14.4.4 The use of recovered solvents, mother liquors and other recovered materials shall be adequately documented.

14.5 Returns

- 14.5.1 Returned intermediates or APIs shall be identified as such and quarantined.
- 14.5.2 If the conditions under which returned intermediates or APIs have been stored or shipped before or during their return, or the condition of their containers casts doubt on their quality, the returned intermediates or APIs shall be reprocessed, reworked or destroyed, as appropriate.
- 14.5.3 Records of returned intermediates or APIs shall be maintained. For each return, documentation shall include:
- (i) name and address of the consignee;
 - (ii) intermediate or API, batch number and quantity returned;
 - (iii) reason for return; and
 - (iv) use or disposal of the returned intermediate or API.

15. Complaints and recalls

- 15.1 All quality-related complaints, whether received orally or in writing, shall be recorded and investigated according to a written procedure.
- 15.2 Complaint records shall include:
- (i) name and address of complainant;
 - (ii) name (and, where appropriate, title) and telephone number of person submitting the complaint;
 - (iii) nature of the complaint (including name and batch number of the API);
 - (iv) date the complaint was received;

- (v) action initially taken (including dates and identity of person taking the action);
- (vi) any follow-up action taken;
- (vii) response provided to the originator of complaint (including date on which the response was sent); and
- (viii) final decision on intermediate or API batch or lot.

- 15.3 Records of complaints shall be retained in order to evaluate trends, product-related frequencies and severity with a view to taking additional, and if appropriate, immediate corrective action.
- 15.4 There shall be a written procedure that defines the circumstances under which a recall of an intermediate or API shall be considered.
- 15.5 The recall procedure shall designate who shall be involved in evaluating the information, how a recall shall be initiated, who shall be informed about the recall and how the recalled material shall be treated.
- 15.6 The recalls shall be informed to the Licencing authorities.

16. Contract manufacturers (including laboratories)

- 16.1 All contract manufacturers (including laboratories) shall comply with GMP defined in this guide. Special consideration shall be given to the prevention of cross-contamination and to maintaining traceability.
- 16.2 Contract manufacturers (including laboratories) shall be evaluated by the contract giver to ensure GMP compliance of the specific operations taking place at the contract sites.
- 16.3 There shall be a written and approved contract or formal agreement between the contract giver and the contract acceptor that defines in detail the GMP responsibilities, including the quality measures, of each party.
- 16.4 The contract shall permit the contract giver to audit the contract acceptor's facilities for compliance with GMP.
- 16.5 Where subcontracting is allowed the contract acceptor shall not pass to a third party any of the work entrusted to him or her under the contract without the contract giver's prior evaluation and approval of the arrangements.
- 16.6 Manufacturing and laboratory records shall be kept at the site where the activity takes place and be readily available.
- 16.7 Changes in the process, equipment, test methods, specifications or other contractual requirements shall not be made unless the contract giver is informed and approves the changes.

17. Specific guidance for APIs manufactured by cell culture/fermentation

17.1 General

- 17.1.1 The principles of fermentation for "classical" processes for production of small molecules and for processes using recombinant and non-recombinant organisms for production of proteins and/or polypeptides are the same, although the degree of control will differ. Where practical, this section will address these differences. In general, the degree of control for biotechnological processes used to produce proteins and polypeptides is greater than that for classical fermentation processes.

- 17.1.2 The term “biotechnological process” (biotech) refers to the use of cells or organisms that have been generated or modified by recombinant DNA, hybridoma or other technology to produce APIs. The APIs produced by biotechnological processes normally consist of high molecular weight substances, such as proteins and polypeptides, for which specific guidance is given in this Section. Certain APIs of low molecular weight, such as antibiotics, amino acids, vitamins, and carbohydrates, can also be produced by recombinant DNA technology. The level of control for these types of APIs is similar to that employed for classical fermentation.
- 17.1.3 The term “classical fermentation” refers to processes that use microorganisms existing in nature and/or modified by conventional methods (e.g. irradiation or chemical mutagenesis) to produce APIs. APIs produced by “classical fermentation” are normally low molecular weight products such as antibiotics, amino acids, vitamins, and carbohydrates.
- 17.1.4 Production of APIs or intermediates from cell culture or fermentation involves biological processes such as cultivation of cells or extraction and purification of material from living organisms. Note that there may be additional process steps, such as physicochemical modification, that are part of the manufacturing process. The raw materials used (media, buffer components) may provide the potential for growth of microbiological contaminants. Depending on the source, method of preparation, and the intended use of the API or intermediate, control of bioburden, viral contamination, and/or endotoxins during manufacturing and monitoring of the process at appropriate stages may be necessary.
- 17.1.5 Appropriate controls shall be established at all stages of manufacturing to assure intermediate and/or API quality. While this guide starts at the cell culture/fermentation step, prior steps (e.g. cell banking) shall be performed under appropriate process controls. This guide covers cell culture/fermentation from the point at which a vial of the cell bank is retrieved for use in manufacturing.
- 17.1.6 Appropriate equipment and environmental controls shall be used to minimize the risk of contamination. The acceptance criteria for quality of the environment and the frequency of monitoring shall depend on the step in production and the production conditions (open, closed or contained systems).
- 17.1.7 In general, process controls shall take into account:
- (i) maintenance of the working cell bank (where appropriate);
 - (ii) proper inoculation and expansion of the culture;
 - (iii) control of the critical operating parameters during fermentation/cell culture;
 - (iv) monitoring of the process for cell growth, viability (for most cell culture processes) and productivity where appropriate;
 - (v) harvest and purification procedures that remove cells, cellular debris and media components while protecting the intermediate or API from contamination (particularly of a microbiological nature) and from loss of quality;
 - (vi) monitoring of bioburden and, where needed, endotoxin levels at appropriate stages of production; and

(vii) viral safety concerns as described in ICH Guideline Q5A (2).

17.1.8 Where appropriate, the removal of media components, host cell proteins, other process-related impurities, product-related impurities and contaminants shall be demonstrated.

17.2 Cell bank maintenance and record keeping

17.2.1 Access to cell banks shall be limited to authorized personnel.

17.2.2 Cell banks shall be maintained under storage conditions designed to maintain viability and prevent contamination.

17.2.3 Records of the use of the vials from the cell banks and storage conditions shall be maintained.

17.2.4 Where appropriate, cell banks shall be periodically monitored to determine suitability for use.

17.3 Cell culture/fermentation

17.3.1 Where aseptic addition of cell substrates, media, buffers, and gases is needed, closed or contained systems shall be used where possible. If the inoculations of the initial vessel or subsequent transfers or additions (media, buffers) are performed in open vessels, there shall be controls and procedures in place to minimize the risk of contamination.

17.3.2 Where the quality of the API can be affected by microbial contamination, manipulations using open vessels shall be performed in a biosafety cabinet or similarly controlled environment.

17.3.3 Personnel shall be appropriately gowned and take special precautions handling the cultures.

17.3.4 Critical operating parameters (for example temperature, pH, agitation rates, addition of gases, pressure) shall be monitored to ensure consistency with the established process. Cell growth, viability (for most cell culture processes), and, where appropriate, productivity shall also be monitored. Critical parameters will vary from one process to another, and for classical fermentation, certain parameters (cell viability, for example) may not need to be monitored.

17.3.5 Cell culture equipment shall be cleaned and sterilized after use. As appropriate, fermentation equipment shall be cleaned, and sanitized or sterilized.

17.3.6 Culture media shall be sterilized before use when appropriate to protect the quality of the API.

17.3.7 There shall be appropriate procedures in place to detect contamination and determine the course of action to be taken. This shall include procedures to determine the impact of the contamination on the product and those to decontaminate the equipment and return it to a condition to be used in subsequent batches. Foreign organisms observed during fermentation processes shall be identified as appropriate and the effect of their presence on product quality shall be assessed, if necessary. The results of such assessments shall be taken into consideration in the disposition of the material produced.

17.3.8 Records of contamination events shall be maintained.

17.3.9 Shared (multiproduct) equipment may warrant additional testing after cleaning between product campaigns, as appropriate, to minimize the risk of cross-contamination.

17.4 Harvesting, isolation and purification

- 17.4.1 Harvesting steps, either to remove cells or cellular components or to collect cellular components after disruption, shall be performed in equipment and areas designed to minimize the risk of contamination.
- 17.4.2 Harvest and purification procedures that remove or inactivate the producing organism, cellular debris and media components (while minimizing degradation, contamination, and loss of quality) shall be adequate to ensure that the intermediate or API is recovered with consistent quality.
- 17.4.3 All equipment shall be properly cleaned and, as appropriate, sanitized after use. Multiple successive batching without cleaning can be used if intermediate or API quality is not compromised.
- 17.4.4 If open systems are used, purification shall be performed under environmental conditions appropriate for the preservation of product quality.
- 17.4.5 Additional controls, such as the use of dedicated chromatography resins or additional testing, may be appropriate if equipment is to be used for multiple products.

17.5 Viral removal/inactivation steps

- 17.5.1 Viral removal and viral inactivation steps are critical processing steps for some processes and shall be performed within their validated parameters.
- 17.5.2 Appropriate precautions shall be taken to prevent potential viral contamination from pre-viral to post-viral removal/inactivation steps. Therefore, open processing shall be performed in areas that are separate from other processing activities and have separate air handling units.
- 17.5.3 The same equipment is not normally used for different purification steps. However, if the same equipment is to be used, the equipment shall be appropriately cleaned and sanitized before reuse. Appropriate precautions shall be taken to prevent potential virus carry-over (e.g. through equipment or environment) from previous steps.

18. APIs for use in clinical trials**18.1 General**

- 18.1.1 Not all the controls in the previous sections of this guide are appropriate for the manufacture of a new API for investigational use during its development.
- 18.1.2 The controls used in the manufacture of APIs for use in clinical trials shall be consistent with the stage of development of the pharmaceutical product incorporating the API. Process and test procedures shall be flexible to allow for changes to be made as knowledge of the process increases and clinical testing of a pharmaceutical product progresses from the preclinical stages through the clinical stages. Once pharmaceutical development reaches the stage where the API is produced for use in pharmaceutical products intended for clinical trials, manufacturers shall ensure that APIs are manufactured in suitable facilities using appropriate production and control procedures to ensure the quality of the API.

18.2 Quality

- 18.2.1 Appropriate GMP concepts shall be applied in the production of APIs for use in clinical trials with a suitable mechanism for the approval of each batch.
- 18.2.2 A quality unit(s) independent from production shall be established for the approval or rejection of each batch of API for use in clinical trials.
- 18.2.3 Some of the testing functions commonly performed by the quality unit(s) can be performed within other organizational units.
- 18.2.4 Quality measures shall include a system for testing of raw materials, packaging materials, intermediates and APIs.
- 18.2.5 Process and quality problems shall be evaluated.
- 18.2.6 Labelling for APIs intended for use in clinical trials shall be appropriately controlled and shall identify the material as being for investigational use.

18.3 Equipment and facilities

- 18.3.1 During all phases of clinical development, including the use of small-scale facilities or laboratories to manufacture batches of APIs for use in clinical trials, procedures shall be in place to ensure that equipment is calibrated, clean and suitable for its intended use.
- 18.3.2 Procedures for the use of facilities shall ensure that materials are handled in a manner that minimizes the risk of contamination and cross- contamination.

18.4 Control of raw materials

- 18.4.1 Raw materials used in production of APIs for use in clinical trials shall be evaluated by testing or be received with a supplier's analysis and subjected to identity testing. When a material is considered hazardous a supplier's analysis shall suffice.
- 18.4.2 In some instances the suitability of a raw material can be determined before use based on acceptability in small-scale reactions (i.e. use testing) rather than on analytical testing alone.

18.5 Production

- 18.5.1 The production of APIs for use in clinical trials shall be documented in laboratory notebooks, batch records or by other appropriate means. These documents shall include information on the use of production materials, equipment, processing and scientific observations.
- 18.5.2 Expected yields can be more variable and less defined than the expected yields used in commercial processes. Investigations into yield variations are not expected.

18.6 Validation

- 18.6.1 Process validation for the production of APIs for use in clinical trials is normally inappropriate where a single API batch is produced or where process changes during development of an API make batch replication difficult or inexact. The combination of controls, calibration and, where appropriate, equipment qualification assures quality of the API during this development phase.

18.6.2 Process validation shall be conducted in accordance with section 12 when batches are produced for commercial use, even when such batches are produced on a pilot scale or small scale.

18.7 Changes

Changes are expected during development as knowledge is gained and the production is scaled up. Every change in the production, specifications or test procedures shall be adequately recorded.

18.8 Laboratory controls

18.8.1 While analytical methods performed to evaluate a batch of API for clinical trials may not yet be validated they shall be scientifically sound.

18.8.2 A system for retaining reserve samples of all batches shall be in place. This system shall ensure that a sufficient quantity of each reserve sample is retained for an appropriate length of time after approval, termination or discontinuation of an application.

18.8.3 Expiry and retest dating as defined in section 11.6 applies to existing APIs used in clinical trials. For new APIs section 11.6 does not normally apply in early stages of clinical trials.

18.9 Documentation

18.8.1 A system shall be in place to ensure that information gained during the development and the manufacture of APIs for use in clinical trials is documented and available.

18.8.2 The development and implementation of the analytical methods used to support the release of a batch of API for use in clinical trials shall be appropriately documented.

18.8.3 A system for retaining production and control records and documents shall be used. This system shall ensure that records and documents are retained for an appropriate length of time after the approval, termination or discontinuation of an application.

PART XIII

Requirements of Plant and Equipment

1. External Preparations.—The following equipment is recommended for the manufacture of 'External preparations i.e. Ointments, Emulsions, Lotions, Solutions, Pastes, Creams, Dusting Powders and such identical products used for external applications whichever is applicable, namely,—

- (1) Mixing and storage tanks preferably of stainless steel or any other appropriate material.
- (2) Jacketed Kettle stainless steel container (steam, gas or electrically heated).
- (3) Mixer (Electrically operated).
- (4) Planetary mixer.
- (5) A colloid mill or a suitable emulsifier.
- (6) A triple roller mill or an ointment mill.
- (7) Liquid filling equipment (Electrically operated).
- (8) Jar or tube filling equipment.

Area- A minimum area of thirty square meters for basic installation and ten square meters for Ancillary area is recommended.

2. Oral Liquid Preparations.—The following equipment is recommended for the manufacture of oral / internal use preparations i.e. Syrups, Elixirs, Emulsions and Suspensions, whichever is applicable, namely,—

- (1) Mixing and storage tanks preferably of Stainless steel or any other appropriate material.
- (2) Jacketed Kettle/Stainless steel tank (steam, gas or electrically heated).
- (3) Portable stirrer (Electrically operated).
- (4) A colloid mill or suitable emulsifier (Electrically operated).
- (5) Suitable filtration equipment (Electrically operated).
- (6) Semi-automatic/automatic bottle filling machine.
- (7) Pilfer proof cap sealing machine.
- (8) Water distillation unit or deionizer.
- (9) Clarity testing inspection units.

Area- A minimum area of thirty square meters for basic installation and ten square meters for Ancillary area is recommended.

3. Tablets.—The Tablet section shall be free from dust and floating particles and may be air-conditioned. For this purpose, each tablet compression machine shall be isolated into cubicles and connected to a vacuum dust collector or an exhaust system. For effective operations, the tablet production department shall be divided into four distinct and separate sections as follows:—

- (a) Mixing, Granulation and Drying section.
- (b) Tablet compression section.
- (c) Packaging section (strip / blister machine wherever required).
- (d) Coating section (wherever required).

3.1 The following electrically operated equipment are recommended for the manufacture of compressed tablets and hypodermic tablets, in each of the above sections, namely,—

(a) Granulation-cum-Drying section

- (1) Disintegrator and sifter.
- (2) Powder mixer.
- (3) Mass mixer/Planetary mixer/Rapid mixer granulator.
- (4) Granulator wherever required.
- (5) Thermostatically controlled hot air oven with trays (preferably mounted on a trolley)/Fluid bed dryer.
- (6) Weighing machines.

(b) Compression section

- (1) Tablet compression machine, single/multi punch/rotatory.
- (2) Punch and dies storage cabinets.
- (3) Tablet de-duster.
- (4) Tablet Inspection unit/belt.
- (5) Dissolution test apparatus wherever required.
- (6) In-process testing equipment like single pan electronic balance, hardness tester, friability and disintegration test apparatus.
- (7) Air-conditioning and dehumidification arrangement (wherever necessary).

(c) Packaging section

- (1) Strip/blister packaging machine
- (2) Leak test apparatus (vacuum system)
- (3) Tablet counters (wherever applicable)
- (4) Air-conditioning and dehumidification arrangement (wherever applicable).

Area- A minimum area of sixty square meters for basic installation and twenty square meters for Ancillary area is recommended for un-coated tablets.

(d) Coating section

- (1) Jacketed kettle Stainless steel container or any other appropriate material (steam, gas, or electrically heated for preparing coating suspension).
- (2) Coating pan (Stainless steel).
- (3) Polishing pan (where applicable).
- (4) Exhaust system (including vacuum dust collector).
- (5) Air conditioning and Dehumidification Arrangement.
- (6) Weighing balance.

3.2 The coating section shall be made dust free with suitable exhaust system to remove excess powder and fumes resulting from solvent evaporation. It shall be air-conditioned and dehumidified wherever considered necessary.

Area- A minimum additional area of thirty square meters for coating section for basic installation and ten square meters for Ancillary area is recommended.

Separate area and equipment for mixing, granulation, drying, tablet compression, coating and packing shall be provided for Penicillin group of drugs on the lines indicated above. In case of operations involving dust and floating particles, care shall be exercised to avoid cross-contamination.

3.3 The manufacture of Hypodermic tablets shall be conducted under aseptic conditions in a separate air-conditioned room, the walls of which shall be smooth and washable. The granulation, compression and packing shall be done in this room.

3.4 The manufacture of effervescent and soluble tablets shall be carried out in air-conditioned and dehumidified areas.

4. Powders.—The following equipment is recommended for the manufacture of powders namely, -

- (1) Disintegrator.
- (2) Mixer (electrically operated).
- (3) Sifter.
- (4) Stainless steel vessels and scoops of suitable sizes.
- (5) Filling equipment.
- (6) Weighing balance.

In the case of operation involving floating particles of fine powder, a suitable exhaust system shall be provided. Workers shall be provided with suitable masks during operation.

Area- A minimum area of thirty square meters is recommended to allow for the basic installations. Where the actual blending is to be done on the premises, an additional room shall be provided for the purpose.

5. Capsules.—For the manufacture of capsules, separate enclosed area suitably air-conditioned and dehumidified with an airlock arrangement shall be provided. The following equipment is recommended for filling Hard Gelatin Capsules, namely,—

- (1) Mixing and blending equipment (electrically or power driven).
- (2) Capsule filling units.
- (3) Capsules counters (wherever applicable).
- (4) Weighing balance.
- (5) Disintegration test apparatus.
- (6) Capsule polishing equipment.

Separate equipment and, filling and packaging areas shall be provided in penicillin and non-penicillin sections. In case of operations involving floating particles of fine powder, a suitable exhaust system shall be provided. Manufacture and filling shall be carried out in air-conditioned areas. The room shall be dehumidified.

Area- A minimum area of twenty five square meters for basic installation and ten square meters for Ancillary area each for penicillin and non-penicillin sections is recommended.

6. Surgical dressing.—The following equipment is recommended for the manufacture of surgical dressings other than Absorbent Cotton Wool, namely,-

- (1) Rolling machine.
- (2) Trimming machine.

- (3) Cutting equipment.
- (4) Folding and pressing machine for gauze.
- (5) Mixing tanks for processing medicated dressing.
- (6) Hot air dry oven.
- (7) Steam sterilizer or dry heat sterilizer or other suitable equipment.
- (8) Work tables / benches for different operations.

Area- A minimum area of thirty square meters is recommended to allow for the basic installations. In case medicated dressings are to be manufactured, another room with a minimum area of thirty square meters shall be provided.

7. Ophthalmic preparations.—For the manufacture of ophthalmic preparations, separate enclosed areas with air lock arrangement shall be provided. The following equipment is recommended for manufacture under aseptic conditions of Eye Ointment, Eye lotions and other preparations for external use, namely,—

- (1) Thermostatically controlled hot air ovens (preferably double ended).
- (2) Jacketed kettle / Stainless steel tanks (steam, gas or electrically heated).
- (3) Mixing and storage tanks of stainless steel / Planetary mixer.
- (4) Colloid mill or ointment mill.
- (5) Tube filling and crimping equipment (semi-automatic or automatic filling machines).
- (6) Tube cleaning equipment (air jet type).
- (7) Tube washing and drying equipment, if required.
- (8) Automatic vial washing machine.
- (9) Vial drying oven.
- (10) Rubber bung washing machine.
- (11) Sintered glass funnel, Seitz filter or filter candle (preferably cartridge and membrane filters).
- (12) Liquid filling equipment (semi-automatic or automatic filling machines).
- (13) Autoclave (preferably ventilator autoclave)
- (14) Air-conditioning and dehumidification arrangement (preferably centrally air-conditioned and dehumidification system).
- (15) Laminar air flow units.

Area- (1) A minimum area of twenty five square meters for basic installation and ten square meters for Ancillary area is recommended. Manufacture and filling shall be carried out in air-conditioned areas under aseptic conditions. The rooms shall be further dehumidified as considered necessary if preparations containing antibiotics are manufactured.

- (2) Areas for formulations meant for external use and internal use shall be separately provided to avoid mix up.

8. Pessaries and Suppositories.—

(i) The following equipment is recommended for manufacture of Pessaries and Suppositories, namely, -

- (1) Mixing and pouring equipment.
- (2) Moulding equipment.
- (3) Weighing devices.

Area- A minimum area of twenty square meters is recommended to allow for the basic installation.

(ii) In the case of pessaries manufactured by granulation and compression, the requirements as indicated under “item 3 of Tablet”, shall be provided.

9. Inhalers and Vitrallae.—

The following equipment is recommended for manufacture of Inhalers and vitrallae, namely,-

- (1) Mixing equipment.
- (2) Graduated delivery equipment for measurement of the medicament during filling.
- (3) Sealing equipment.

Area- An area of minimum twenty square metres is recommended for the basic installations.

10. Repacking of drugs and pharmaceutical chemicals.—The following equipment is recommended for repacking of drugs and pharmaceuticals, chemicals, namely.—

- (1) Powder disintegrator.
- (2) Powder sifter (Electrically operated).
- (3) Stainless steel scoops and vessels of suitable sizes.
- (4) Weighing and measuring equipment.
- (5) Filling equipment (semi-automatic /automatic machine).
- (6) Electric sealing machine.

Area- An area of minimum thirty square metres is recommended for the basic installation. In case of operations involving floating particles of fine powder, a suitable exhaust system shall be provided.

11. Parenteral Preparations.—The whole operation of manufacture of parenteral preparations (small volume injectables and large volume parenterals) in glass and plastic containers may be divided into the following separate areas / rooms, namely,-

11.1 Parenteral preparations in glass containers,—

- (1) Water management area: This includes water treatment and storage.
- (2) Containers and closures preparation area: This includes washing and drying of ampoules, vials, bottles and closures. Solution preparation area: This includes preparation and filtration of solution.

- (3) Filling capping and sealing area: This includes filling and sealing of ampoules and/or filling, capping and sealing of vials and bottles.
- (4) Sterilization area.
- (5) Quarantine area.
- (6) Visual inspection area.
- (7) Packaging area.

The following equipment is recommended for different above mentioned areas, namely,-

(a) Water management area,—

- (1) RO / Electro-deionization (EDI) water treatment unit.
- (2) Distillation (multi column with heat exchangers) unit.
- (3) Thermostatically controlled water storage tank.
- (4) Transfer pumps.
- (5) Service lines for carrying water into user areas through continuously circulating pipe work loop.
The Material of Construction (MOC) for the storage tank and circulating pipe line shall be of SS-316 L Grade.

(b) Containers and closures preparation area,—

- (1) Automatic rotary ampoule/vial/bottle washing machine having separate air, water, distilled water jets.
- (2) Automatic closures washing machine.
- (3) Storage equipment for ampoules, vials, bottles and closures.
- (4) Dryer / sterilizer (double ended).
- (5) Dust proof storage cabinets.
- (6) Stainless steel benches/stools.

(c) Solution preparation area,—

- (1) Solution preparation and mixing Stainless steel tanks and other containers.
- (2) Portable stirrer.
- (3) Filtration equipment with cartridge and membrane filters/ bacteriological filters.
- (4) Transfer pumps.
- (5) Stainless steel benches / stools.

(d) Filling, capping and sealing area,—

- (1) Automatic ampoule/vial/bottle filling, sealing and capping machine under laminar air flow work station.

(2) Gas lines (Nitrogen, Oxygen, and Carbon di-oxide) wherever required.

(3) Stainless steel benches/stools.

(e) Sterilization area,—

(1) Steam sterilizer (preferably with computer control for sterilization cycle along with trolley sets for loading/unloading containers before and after sterilization).

(2) Hot Air sterilizer (preferably double ended).

(3) Pressure leak test apparatus.

(f) Quarantine area,—

(1) Storage cabinets.

(2) Raised platforms/steel racks.

(g) Visual inspection area,—

(1) Visual inspection units (preferably conveyor belt type and composite white and black assembly supported with illumination).

(2) Stainless steel benches/stools.

(h) Packaging area,—

(1) Batch coding machine (preferably automatic).

(2) Labeling unit (preferably conveyor belt type).

(3) benches/stools.

Area-(1) A minimum area of one hundred and fifty square meters for the basic installation and an Ancillary area of one hundred square meters for Small Volume Injectable are recommended. For Large Volume Parenterals, an area of one hundred and fifty square meters each for the basic installation and for Ancillary area is recommended. These areas shall be partitioned into suitable enclosures with airlock arrangements.

(2) Areas for formulations meant for external use and internal use shall be separately provided to avoid mix up.

(3) Packaging materials for large volume Parenteral shall have a minimum area of 100 square meters.

11.2 Parenteral preparations in Plastic containers by Form-Fill-Seal/Blow, Fill-Seal technology. The whole operation of manufacture of large volume parenteral preparations in plastic containers including plastic pouches by automatic (all operations in one station) Form-Fill-Seal machine or by semi-automatic blow moulding, filling-cum-sealing machine may be divided into following separate areas / rooms, namely,—

(1) Water management area.

(2) Solution preparation area.

(3) Container moulding-cum-filling and sealing area.

- (4) Sterilization area.
- (5) Quarantine area.
- (6) Visual inspection area.
- (7) Packaging area.

The following equipment is recommended for different above mentioned areas namely:—

(a) Water management area,—

- (1) RO / Electro-deionization (EDI) water treatment unit.
 - (2) Distillation unit (multi column with heat exchangers).
 - (3) Thermostatically controlled water storage tank.
 - (4) Transfer pumps.
 - (5) Service lines for carrying water into user areas through continuously circulating pipe work loop.
- The Material of Construction (MOC) for the storage tank and circulating pipe line shall be of SS-316 L Grade.

(b) Solution preparation area,—

- (1) Solution preparation and storage tanks.
- (2) Transfer pumps.
- (3) Cartridge and membrane filters.

(c) Container moulding-cum-filling and sealing area,—

- (1) Sterile Form-Fill-Seal machine (all operations in one station with built-in laminar air flow work station having integrated container output conveyor belt through pass box).
- (2) Arrangement for feeding plastic granules through feeding-cum-filling tank into the machine.

(d) Sterilization area—Super heated steam sterilizer (with computer control for sterilization cycle along with trolley sets for loading/ unloading containers for sterilization).

(e) Quarantine area—Adequate number of platforms / racks with storage system.

(f) Visual inspection area—Visual inspection unit (with conveyor belt and composite white and black assembly supported with illumination).

(g) Packaging area,—

- (1) Pressure leak test apparatus (pressure belt or rotating disc type).
- (2) Batch coding machine (preferably automatic).
- (3) Labeling unit (preferably conveyor belt type).

Area- (1) A minimum area of two hundred and fifty square meters for the basic installation and an Ancillary area of one hundred and fifty square meters for large volume parenteral preparations in plastic containers by Form-

Fill-Seal technology is recommended. These areas shall be partitioned into suitable enclosures with air-lock arrangements.

(2) Areas for formulations meant for external use and internal use shall be separately provided to avoid mix up.

(3) Packaging materials for large volume Parenteral shall have a minimum area of 100 square meters. ”.

[F.No. X.11014/2/2017-DRS]

SUDHIR KUMAR, Jt. Secy.

Note: The principal rules were published in the Official Gazette *vide* notification No. F.28-10/45-H (1), dated 21st December, 1945 and last amended *vide* notification number G.S.R. (E), dated.....